

Aus der Klinik für Rheumatologie und klinische Immunologie der
Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Retrospektive Analyse der B-Zell-depletierenden Therapie mit
Rituximab bei therapierefraktären Patienten mit einer systemischen
Autoimmunerkrankung des rheumatischen Formenkreises**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nadja Haasler

aus Berlin

Datum der Promotion: 05.06.2016

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt	7
Abstract	9
1. Einleitung	11
1.1 Autoimmunerkrankungen	11
1.2 Systemische Autoimmunerkrankungen des rheumatologischen Formenkreises	11
1.2.1 Systemischer Lupus Erythematoses	11
1.2.2 Granulomatose mit Polyangiitis (M. Wegener/Wegener'sche Granulomatose)	14
1.2.3 Sklerodermie-Polymyositis-Overlap-Syndrom	16
1.3 Standardtherapeutika bei systemischen Autoimmunerkrankungen	17
1.3.1 Glukokortikoide	17
1.3.2 Cyclophosphamid	17
1.3.3 Anti-Malaria-Mittel	17
1.3.4 Azathioprin	18
1.3.5 Mycophenolatmofetil	18
1.3.6 Intravenöse Immunglobuline	18
1.4 B-Zellen als Therapie-Target	18
1.4.1 Entwicklung und Funktionen der B-Zellen	18
1.4.2 Kurzlebige Plasmazellen und -blasten und langlebige Plasmazellen	20
1.4.3 Autoantikörper – Aufbau und Pathogenese	21
1.5 B-Zell-depletierende/-modulierende Therapien	22
1.5.1 Epratuzumab (Anti-CD-22-Ak)	22
1.5.2 Belimumab (Anti-BLyS)	22
1.5.3 Atacicept (TACI-Ig)	23
1.6 B-Zell-Depletion mit Rituximab	23
1.6.1 Aufbau/Funktion von Rituximab	24
1.6.2 Nebenwirkungen von Rituximab	25
1.7 Rituximab-Therapie bei systemischen Autoimmunerkrankungen	26
1.7.1 Rituximab bei Systemischem Lupus Erythematoses	26
1.7.2 Rituximab bei Granulomatose mit Polyangiitis	33
1.7.3 Rituximab bei Sklerodermie-Polymyositis-Overlap-Syndrom	34
1.8 Ziel der Arbeit/Fragestellung	35

2.	Patientenkollektiv und Methoden	36
2.1	Studiendesign	36
2.2	Rituximab-Applikation	36
2.3	Patientenkollektiv und Ein-/Ausschlusskriterien	37
2.4	Anamnese/Diagnostik	37
2.5	Untersuchte Parameter	38
2.6	Beurteilung der Effektivität von Rituximab und des klinischen Verlaufs der Patienten	40
2.7	Statistische Auswertung/Software	42
3.	Ergebnisse	43
3.1	Rituximab-Therapie bei Systemischem Lupus Erythematoses	43
3.1.1	Das Patientenkollektiv der SLE-Patienten	43
3.1.2	Verträglichkeit von Rituximab bei den SLE-Patienten	44
3.1.3	Die Mehrheit der SLE-Patienten profitierte von der Rituximab-Gabe	45
3.1.4	Veränderungen der klinischen Aktivitätsindizes, laborchemischen Serologie/Immunologie und des Bedarfs an Glukokortikoiden nach der Rituximab-Gabe	48
3.1.4a	Abfall der SLEDAI-Punktwerte (inkl. Immunologie) nach der Rituximab-Gabe	49
3.1.4b	Zwei Drittel der SLE-Patienten erreichten eine klinische Remission gemessen am SLEDAI – ohne serologische Marker	50
3.1.4c	Veränderungen der klinischen Krankheitsaktivität nach der Rituximab-Gabe gemessen am BILAG	51
3.1.4d	Veränderungen der Krankheitsaktivität der einzelnen Organsysteme im BILAG	52
3.1.4e	Signifikanter Anstieg des Komplements C3 unter der Rituximab-Therapie	53
3.1.4f	Abnahme der Anti-dsDNA-Antikörper-Titer nach der Rituximab-Gabe	54
3.1.4g	Signifikante Reduktion des Verbrauchs an Prednisolon-Äquivalenten in mg/Tag	55
3.1.5	Gegenseitige Beeinflussung der Parameter	56
3.1.5a	Einfluss der Komplementspiegel auf die Wirksamkeit der Therapie	56
3.1.5b	Kein Einfluss der Ausgangswerte der Anti-dsDNA-Antikörper-Titer auf die schubfreie Zeit	57

3.1.5c	Kein Einfluss der klinischen Krankheitsaktivität gemessen im SLEDAI und BILAG vor der Rituximab-Gabe auf die schubfreie Zeit	58
3.1.5d	Kein Einfluss einer parallelen Cyclophosphamidgabe	58
3.1.5e	Kein Einfluss auf die schubfreie Zeit durch renale Beteiligung, Krankheitsdauer oder Alter der SLE-Patienten vor der Rituximab-Gabe	58
3.1.6	Beispielhafter Verlauf einer SLE-Patientin	59
3.1.7	Verlauf des einzigen Non-Responders	61
3.2	Rituximab-Therapie bei Granulomatose mit Polyangiitis	62
3.2.1	Verbesserung der Klinik durch die Rituximab-Therapie gemessen am BVAS	64
3.2.2	Abnahme des Bedarfs an Glukokortikoiden nach der Rituximab-Gabe	66
3.2.3	Signifikante Reduktion des prozentualen Glukokortikoidbedarfs nach der Rituximab-Gabe	67
3.2.4	Reduktion der c-ANCA-Titer nach der Rituximab-Gabe	68
3.2.5	Individualverläufe der GPA-Patienten unter der Rituximab-Therapie	70
3.3	Rituximab-Therapie beim Sklerodermie-Polymyositis-Overlap-Syndrom	74
4.	Diskussion	81
4.1	Systemischer Lupus Erythematodes	81
4.1.1	Rituximab reduziert die Krankheitsaktivität bei therapierefraktärem Systemischen Lupus Erythematodes	81
4.1.2	Verhalten der immunologischen Parameter unter Rituximab	83
4.1.3	Prädiktoren für ein Ansprechen auf Rituximab beim Systemischen Lupus Erythematodes	86
4.1.4	Einfluss von Begleittherapien	88
4.1.5	Fazit für eine Rituximab-Therapie des Systemischen Lupus Erythematodes	88
4.2	Granulomatose mit Polyangiitis	89
4.2.1	Rituximab ist effektiv bei therapierefraktären Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis	89
4.2.2	Verhalten der c-ANCA-Titer unter Rituximab bei der Granulomatose mit Polyangiitis	91
4.2.3	Fazit für eine Rituximab-Therapie der Granulomatose mit Polyangiitis	93
4.3	Sklerodermie-Polymyositis-Overlap-Syndrom	93

4.3.1	Fazit für eine Rituximab-Therapie des Sklerodermie-Polymyositis-Overlap-Syndroms	95
4.4	Verträglichkeit der B-Zell-Depletion mit Rituximab	95
5.	Literaturverzeichnis	97
6.	Abkürzungsverzeichnis	111
7.	Eidesstattliche Versicherung	114
8.	Lebenslauf	115
9.	Danksagung	116
10.	Anhang	117

Abstrakt

Retrospektive Analyse der B-Zell-depletierenden Therapie mit Rituximab bei therapierefraktären Patienten mit einer systemischen Autoimmunerkrankung des rheumatischen Formenkreises

Ziel: Es wurde die Effektivität einer Therapie mit Rituximab (einem chimären monoklonalen anti-CD20-Antikörper, RTX) bei Patienten dreier verschiedener rheumatischer Erkrankungen untersucht: Systemischer Lupus Erythematoses (SLE), Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener-Granulomatose, GPA), Sklerodermie-Polymyositis-Overlap-Syndrom.

Methoden: Dies ist eine retrospektive Analyse von Fallberichten von 21 Patienten, welche an der Charité (Berlin) behandelt wurden. Wir untersuchten dazu die Effekte von RTX auf klinische, serologische und immunologische Parameter.

Ergebnisse: 12 der 13 untersuchten SLE-Patienten sprachen auf Rituximab an. Eine Patientin erlangte eine komplette Remission mit Negativierung der Anti-dsDNA-Antikörper; die anderen 11 Responder zeigten eine deutliche Verbesserung der klinischen Aktivitätsindizes BILAG und SLEDAI. 2/3 der Patienten erreichten im SLEDAI, wenn die serologischen Befunde nicht berücksichtigt wurden, eine klinische Remission. Die mittlere schubfreie Zeit betrug 11,5 Monate. Die Komplement-Spiegel verbesserten sich und die Glukokortikoiddosis konnte reduziert werden. Prädiktoren für eine erfolgreiche Therapie mit Rituximab wurden nicht gefunden.

Alle 6 Patienten mit einer Granulomatose mit Polyangiitis (Wegener-Granulomatose, GPA) profitierten von Rituximab. Die mittlere schubfreie Zeit betrug 7 Monate. Der Aktivitätsindex BVAS und die c-ANCA-Titer fielen signifikant. Die Glukokortikoid-Dosis konnte reduziert werden. Der Verlauf der c-ANCA-Titer hatte keine Vorhersagekraft bezüglich der Dauer der schubfreien Zeit.

Beide Patientinnen mit einem Sklerodermie-Polymyositis-Overlap-Syndrom wiesen eine deutliche Reduktion der serologischen Muskelzerfall-Parameter auf. Die schubfreie Zeit betrug 7 und 21 Monate. Eine Patientin musste 3 Monate nach Rituximab aufgrund von vermehrtem Haarausfall und einer geringfügigen Steigerung der Creatinkinase (CK) eine neue Therapie mit Methylprednisolon beginnen. Cyclophosphamid konnte währenddessen reduziert werden. Bei der anderen Patientin konnte Methotrexat

reduziert werden und sie wies nach Rituximab eine Normalisierung der serologischen Biomarker (CK und Myoglobin) auf.

Leider waren die Daten der durchflusszytometrischen Analyse (FACS) bezüglich der B-Zellen und ihrer Untergruppen nicht vollständig. Die verfügbaren Daten zeigten eine effektive Depletion der im peripheren Blut befindlichen B-Zellen.

Die Verträglichkeit der Rituximab-Infusionen war insgesamt gut. 5 SLE-Patientinnen zeigten unerwünschte Reaktionen. Von diesen erlitt eine Patientin eine schwere Infusionsreaktion 2 Tage nach Rituximab, eine andere Patientin entwickelte eine leichte, vorübergehende Neutropenie.

Schlussfolgerung: Die retrospektive Analyse der Rituximab-Therapie bei therapierefraktären Patienten mit SLE, GPA und Sklerodermie-Polymyositis-Overlap-Syndrom bestätigt die Effektivität einer B-Zell-Depletion bei schweren systemischen Autoimmunerkrankungen, die weder auf Glukokortikoide noch auf konventionelle Immunsuppressiva ausreichend ansprechen.

Abstract

Retrospective analysis of a B cell depletion therapy with rituximab in patients with systemic rheumatic autoimmune diseases refractory to standard therapy

Objective: To assess the efficacy of rituximab (a chimeric monoclonal anti-CD20 antibody, RTX) in patients with 3 different rheumatic diseases: systemic lupus erythematoses (SLE), granulomatosis with polyangiitis (GPA, Wegener granulomatosis), scleroderma/polymyositis overlap syndrome.

Methods: This is a retrospective study of case series of patients and the effects of RTX on clinical, serological and immunological parameters. Therefore we analysed data from 21 patients who had been treated at the Charité, Berlin.

Results: 12 of our 13 studied SLE patients responded to rituximab. One patient achieved a complete remission and the anti-dsDNA antibodies became negative, whereas the other 11 patients reached a remarkable amelioration of clinical activity scores BILAG and SLEDAI. Using SLEDAI without the consideration of serological items 2/3 of the patients showed a clinical remission. The median time to flare was 11,5 months. Complement levels improved and the dose of glucocorticoids could be decreased. We did not find any general predictors for a successful treatment with rituximab.

All of our 6 patients with GPA responded to rituximab. The median time to flare was 7 months. The disease activity score BVAS and the c-ANCA levels decreased significantly. The dose of glucocorticoids could be reduced. There was no association between the level of c-ANCA after rituximab and the time to flare.

Both patients with scleroderma/polymyositis overlap showed a distinct decrease of those serological parameters characterizing muscle decay. Time to flare was 7 and 21 months. One patient had to start a therapy with methylprednisolone 3 months after rituximab because of an increased loss of hair and a minimal increase in creatine kinase (CK), whereas the dose of cyclophosphamide could be reduced. The dose of methotrexate of the other patient could be reduced and she experienced a normalization of serological biomarkers (CK and myoglobin).

Unfortunately, the data set regarding flow cytometric analysis (FACS) of B cells and their subgroups was not complete. But the available data showed an effective B cell depletion of peripheral blood B cells.

The rituximab infusions were well tolerated. There were only 5 SLE patients who showed adverse reactions. 1 patient developed a serious infusion reaction two days after rituximab. Another patient had a transient slight neutropenia.

Conclusions: This retrospective study of rituximab treatment in refractory patients with SLE, GPA and scleroderma/polymyositis overlap underlines the efficacy of B cell depletion therapy in severe systemic autoimmune diseases refractory to glucocorticoids or conventional immunosuppressive agents.

1. Einleitung

1.1 Autoimmunerkrankungen

Bei Autoimmunerkrankungen wird körpereigenes Gewebe z.B. durch von Plasmazellen (PZ) und Plasmablasten (PB) produzierte Autoantikörper (AAk) oder durch autoreaktive T-Zellen angegriffen und durch Entzündungsprozesse geschädigt oder sogar zerstört. Da das Autoantigen (AAG) trotz Immunantwort persistiert, wird die Immunantwort latent aufrechterhalten und führt so zu einem chronischen Entzündungsgeschehen. Diese mangelnde Immuntoleranz führt zu einer sehr heterogenen Gruppe von Erkrankungen. Autoimmunerkrankungen können organspezifisch (M. Basedow, Diabetes Typ I, Goodpasture Syndrom, Multiple Sklerose und weitere) oder aber organunspezifisch, also systemisch, sein, wie z.B. der Systemische Lupus Erythematoses (SLE), die Rheumatoide Arthritis (RA) oder die Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, Wegener'sche Granulomatose). Die Gesundheit des Betroffenen wird dabei in unterschiedlichem Maße gefährdet (1, 2). Dabei sind die genetischen Voraussetzungen und die Umweltbedingungen des Betroffenen ausschlaggebend. Sie entscheiden über das Zielantigen und die Ausprägung der Krankheit (3).

1.2 Systemische Autoimmunerkrankungen des rheumatologischen Formenkreises

Erkrankungen des rheumatologischen Formenkreises können innere Organe, Bestandteile des Bewegungsapparates, Gefäße und auch die Haut betreffen. Dementsprechend vielfältig sind die Krankheitsbilder. Man unterscheidet zwischen Kollagenosen, die das Bindegewebe betreffen, den Vaskulitiden, die die Gefäße betreffen und den Arthritiden, die eine Zerstörung von Gelenkstrukturen hervorrufen können. In dieser Arbeit konzentrieren wir uns auf die Kollagenosen Systemischer Lupus Erythematoses (SLE) und das Sklerodermie-Polymyositis-Overlap-Syndrom und die ANCA-assoziierte systemische Vaskulitis Granulomatose mit Polyangiitis (GPA).

1.2.1 Systemischer Lupus Erythematoses

Der SLE gilt als Prototyp der Autoimmunerkrankungen und ist eine Multisystemerkrankung, deren klinische Ausprägungen sehr unterschiedlich ausfallen können (4). So können u.a. Gelenke, Muskeln, Nieren, Haut oder auch Lungen betroffen sein.

Die Inzidenz beträgt weltweit 12 bis 64 auf 100.000 Menschen. 90% der Betroffenen sind Frauen, die sich zumeist im gebärfähigen Alter befinden (5).

Aufgrund der unterschiedlichen klinischen Ausprägung kann die Diagnosestellung schwierig sein. Für Studienzwecke wurden jedoch vom American College of Rheumatology (ACR) Klassifikationskriterien aufgestellt, wobei vier von elf Kriterien erfüllt sein müssen (6). Zu diesen gehören:

1. Wangenerythem (sog. Schmetterlingserythem, flach oder erhaben über den Wangenknochen)
2. Diskoides Erythem (Erythematöse, kreisförmige, erhabene Flecken mit keratotischer Schuppung und folliculärer Pfropfbildung)
3. Photosensitivität (UV-Exposition verursacht ein Erythem)
4. Oronasale Ulzera
5. Arthritis (nicht erosiv, an zwei oder mehreren peripheren Gelenken, gekennzeichnet durch Schwellungen, Schmerzhaftigkeit oder Erguss)
6. Serositis (Pleuritis oder Perikarditis)
7. Nierenbeteiligung (Proteinurie > 0,5g/d bzw. 3 oder mehr zelluläre Zylinder)
8. Neurologische Störungen (Krampfanfälle oder Psychose)
9. Hämatologische Befunde (hämolytische Anämie, Leukopenie, Thrombopenie ohne medikamentöse Ursache)
10. Immunologische Befunde (Anti-dsDNA-, Anti-Sm- und/oder Antiphospholipidantikörper)
11. Antinukleäre Antikörper (ANA; abnorme Werte ohne medikamentöse Ursache)

Neuere Klassifikationskriterien wurden durch die SLICC-Gruppe (Systemic Lupus International Collaborating Clinics) aufgestellt. Von den entsprechenden Kriterien müssen insgesamt 4 erfüllt sein, wobei davon auf jeden Fall sowohl ein klinisches als auch ein immunologisches positiv sein müssen. Alternativ reicht eine positive Nierenbiopsie mit Nachweis einer Lupusnephritis bei gleichzeitig nachgewiesenen ANA-Titern oder Anti-dsDNA-Antikörpern (Anti-dsDNA-Ak) (7).

Die Pathogenese des SLE wird zum großen Teil durch die Produktion von Autoantikörpern (AAk) erklärt, welche sich gegen körpereigene Bestandteile richten. Häufig sind die Autoantikörper der SLE-Patienten gegen Zellkernbestandteile gerichtet, wie z.B. dsDNA oder RNA.

Begleitend treten häufig weitere Veränderungen im Blutbild auf: Erniedrigtes Komplement C3 und/oder C4, eine beschleunigte Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), eine verminderte Leukozyten- und Thrombozytenanzahl (8).

Ein Lupus-ähnliches Krankheitsbild kann auch durch Medikamente hervorgerufen werden, z.B. durch Hydralazin, Penizillamin, Methyldopa, Inteferon-Alpha oder Procainamid. Es bestehen allerdings andere Autoantikörper-Assoziationen (9).

Die genaue Ursache des SLE ist bisher noch nicht abschließend geklärt. Wahrscheinlich ist aber eine multifaktorielle Genese durch das Zusammenspiel von genetischen, hormonellen und Umweltfaktoren. Man kennt mittlerweile mehrere Gene, deren Funktionsverlust oder aber –defekt zum SLE prädisponieren (z.B. im Zusammenhang mit dem Komplementsystem oder dem Abbau und Maskieren von extrazellulärem Chromatin). Auslösende Mechanismen können sein: UV-Licht, Östrogene, Zigarettenkonsum. Aber auch Infektionen mit bestimmten Bakterien oder Viren (z.B. das Epstein-Barr-Virus) scheinen das Auftreten des SLE zu begünstigen. Man nimmt an, dass bestimmte Viren in der Lage sind, eine polyklonale Aktivierung von B-Zellen hervorzurufen, die wiederum zur Autoimmunität beitragen kann (5).

Um den Verlauf der Krankheit und auch das Ansprechen einer Therapie oder das Ausbleiben eines solchen beurteilen zu können, gibt es mehrere Möglichkeiten, die Krankheitsaktivität in Form eines Aktivitätsindex zu ermitteln.

Der **SLE Disease Activity Index** (SLEDAI) ist ein solches Hilfsmittel, um die aktuelle Aktivität des SLE zu bestimmen. Dabei werden klinische und immunologische Kriterien geprüft und bei deren Vorhandensein entsprechend Punkte verteilt (10). Eine modifizierte Form des SLEDAI stellt der SELENA-SLEDAI dar, der im Prinzip wie der SLEDAI zu ermitteln ist und im Rahmen einer Studie entwickelt wurde (11, 12).

Der **British Isles Lupus Assessment Group Index** (BILAG) (13) soll dem behandelnden Arzt helfen, zu entscheiden, ab wann eine therapeutische Intervention oder Therapieeskalation nötig ist. Dabei werden acht verschiedene Organsysteme untersucht und in unterschiedliche Schweregrade eingeteilt.

Der **European Consensus Lupus Activity Measurement Index** (ECLAM) beinhaltet 15 klinische und laborchemische Parameter, die unterschiedlich gewichtet werden und in ihrem Gesamtpunktwert die Krankheitsaktivität von Lupuspatienten widerspiegeln sollen (14).

1.2.2 Granulomatose mit Polyangiitis (GPA, M. Wegener/Wegener'sche Granulomatose)

Die GPA ist ebenfalls eine systemische Erkrankung und betrifft die kleinen bis mittelgroßen Blutgefäße. Sie gehört zur Gruppe der ANCA-assoziierten Vaskulitiden, zu welchen außerdem die mikroskopische Polyangiitis und das Churg-Strauss-Syndrom, auch allergische Granulomatose genannt, gehören. Die Prävalenz beträgt 3 auf 100.000. Die Krankheit kann in jedem Alter auftreten. Das mittlere Erkrankungsalter beträgt 40 Jahre. Histologisch findet man Nekrosen, Granulome und vaskulitische Entzündungszeichen. Klinisch manifestiert die Erkrankung sich am häufigsten am unteren und oberen Respirationstrakt und an den Nieren. Eine Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) ist ebenfalls möglich. Charakteristisch sind die Zerstörung und Deformierung des Nasenknorpels, Schleimhautulzera, chronische Sinusitiden und Pneumonien aufgrund von Sekundärinfektionen. Des Weiteren findet man Granulome in der Lunge, den Nasennebenhöhlen, dem Nasopharynx und auch in anderen Organen. So führt eine Augenbeteiligung häufig zur Morbidität. Die Nierenbeteiligung kann letztlich zur Niereninsuffizienz führen und die Lebenserwartung stark einschränken (15-18).

Die ACR-Kriterien zur Klassifizierung der GPA (Wegener'sche Granulomatose) sind folgende (19) (Dabei müssen zwei der vier Klassifikationskriterien erfüllt sein):

1. Entzündung des Nasopharynx
 - a. Schmerzlose oder schmerzhafte orale Ulzera oder
 - b. Eitrige oder blutige Nasensekretion
2. Auffälliges Thoraxröntgenbild
 - a. Kleine Knötchen
 - b. Infiltrate
3. Urinsediment
 - a. Mikrohämaturie
4. Granulomatöse Entzündung
 - a. Gefäßwand von Arterien
 - b. Perivaskulär
 - c. Extravaskulär (Arterie oder Arteriole)

Innerhalb dieser granulomatösen Immun-Vaskulitis nehmen unter anderem Autoantikörper eine Schlüsselrolle ein, welche bei 80-90% der betroffenen Patienten

erhöht nachweisbar sind (16, 20). Die sogenannten zytoplasmatischen Antineutrophilen-Cytoplasma-Antikörper (c-ANCA) richten sich gegen die in Granula gespeicherte Proteinase 3 (PR-3) von neutrophilen Granulozyten. Diese werden nach einer Kaskade von Reaktionen durch die Bindung der ANCA aktiviert und verursachen eine Lyse von Endothelzellen, auf welche eine nekrotisierende Vaskulitis folgt (21, 22). Dass B-Zellen oder Plasmazellen bedeutsam für die Pathogenese sind, ist aufgrund mehrerer Untersuchungen sehr wahrscheinlich. So hat man in Biopsien aus der Nasenschleimhaut betroffener Patienten abnorme B-Zell-Ansammlungen gefunden (23). Des Weiteren wurden in Nierenbiopsaten entzündliche Infiltrate mit B-Zell-Agglomeraten nachgewiesen. Diese schienen insbesondere der lokalen Antigenpräsentation zu dienen (24).

In kleineren Studien wurde die Therapie an der Höhe der c-ANCA-Level ausgerichtet, wodurch eine Krankheitsprogression verhindert werden konnte (25). Größere Studien konnten diesen Erfolg nur zum Teil bestätigen (26), sodass die Orientierung an den c-ANCA-Werten nicht bei allen c-ANCA-positiven Patienten sinnvoll scheint.

Außer den Antikörpern sind auch die Th17-Effektor-Zellen maßgeblich an der Pathogenese beteiligt. Dies erklärt vermutlich, warum im Maus- und Rattenmodell das alleinige Vorhandensein von c-ANCA nicht ausreicht, um eine Vaskulitis zu verursachen (27, 28). Gleichzeitig betont es die Wichtigkeit der B-Zellen, welche während normalen Immunantworten regulatorische Funktionen auf Th17-Zellen und auch auf regulatorische T-Zellen ausüben können. Bei der GPA, sowie auch beim SLE sind ebendiese Abläufe vermutlich gestört (29, 30).

Eine Hypothese zur Entstehung der GPA ist, dass abermals Mikroorganismen, wie z.B. *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*), zur Pathogenese beitragen. Peptid-Bestandteile von *S. aureus* haben strukturelle Ähnlichkeit mit der PR-3 und seine antibiotische Beseitigung unterstützt häufig das Eintreten einer Remission, wohingegen eine erneute Besiedlung mit *S. aureus* zu einem Schubrezidiv führen kann (31-35). Pendergraft et al. versuchten, mögliche Quellen für die anti-PR-3-Antikörper ausfindig zu machen und verglichen dazu die genetische Sequenz von pathogenen Peptiden mit der Sequenz der Autoantikörper. Eine Teilsequenz von *S. aureus* war dabei identisch mit einem Teil der Autoantikörper.

Um die Aktivität der GPA zu beurteilen gibt es, wie bei den anderen beiden hier vorgestellten Erkrankungen, einen Aktivitätsindex. Der sog. **Birmingham Vasculitis Activity Score** (BVAS) wertet das Vorhandensein von Allgemeinsymptomen wie

Arthralgien oder Fieber und Organmanifestationen in acht unterschiedlichen Organsystemen. Dabei werden wieder Punkte vergeben, sodass ein Wert zwischen 0 und 63 Punkten erreicht werden kann. Unterschieden wird auch, ob die Symptomatik bereits bei der Voruntersuchung vorhanden war oder ob sie neu aufgetreten ist (36, 37).

1.2.3 Sklerodermie-Polymyositis-Overlap-Syndrom

Die Polymyositis (PM) gehört zu den idiopathischen inflammatorischen Muskelerkrankungen, welche außer ihr noch die Dermatomyositis und Einschlusskörperchenmyositis beinhalten (38). Die betroffene Muskulatur ist die Skelettmuskulatur. Die Polymyositis kann zusammen mit anderen Kollagenosen in Form eines Overlap-Syndroms auftreten, z.B. gemeinsam mit einer Sklerodermie.

Es gibt jedoch auch Formen der Myositis, die bisher nicht näher spezifiziert werden können und daher als „unspezifische Myositis“ klassifiziert werden müssen (39, 40).

Klinische Kennzeichen der Polymyositis sind eine symmetrische, leichte bis schwere Muskelschwäche der proximalen Muskulatur, laborchemisch nachweisbare, pathologische Werte der Creatinkinase (CK) und ein schleichender Beginn der Symptomatik, der sich subakut oder meist über Wochen bis Monate hinausziehen kann (41).

Histologisch findet man inflammatorische Infiltrate hauptsächlich endomysial in Form von CD8+ und CD4+ T-Zellen, neben Dendritischen Zellen, Makrophagen und Plasmazellen (42). Die Ursache der fehlenden Immuntoleranz ist auch hier unklar. Die Pathomechanismen führen jedoch letztlich zur Entzündung, darauf folgenden Fibrose und dem Verlust von Muskelfasern (38) sowie klinisch zu einem Verlust von Muskelkraft.

Betrachtet man das Sklerodermie-Polymyositis-Overlap-Syndrom (auch Skleromyositis) etwas genauer, so kann man bei 24% dieser Patienten sogenannte PM-Scl-Antikörper finden. Und bei 43-88% aller PM-Scl-positiven Patienten besteht eine Sklerodermie, eine Polymyositis oder eine Skleromyositis (43, 44). Diese Antikörper richten sich gegen nukleoläre, makromolekulare Peptide der Größen 75kD (PM-Scl 75) und 100kD (PM-Scl 100) (45). PM-Scl 75 ist dabei das häufigere Autoantigen. Das Vorhandensein der anti-PM-Scl-Antikörper verbessert die Prognose der Patienten im Allgemeinen gegenüber denen, bei denen kein entsprechender Antikörper nachweisbar ist (46).

Es gibt jedoch auch die Vermutung, dass Anti-PM-Scl-Antikörper keine eindeutige Aussage über den Fortgang der Erkrankung zulassen, da sie ebenfalls im

Zusammenhang mit Neoplasien und Komplikationen in Lunge und Verdauungstrakt gefunden wurden (47). Zu den Myositis-assoziierten Antikörpern, die auch bei anderen Kollagenosen auftreten können, gehören außerdem anti-U1RNP-, anti-Ku- und anti-Ro/SSA-Antikörper (48).

1.3 Standardtherapeutika bei systemischen Autoimmunerkrankungen

Zur Behandlung der drei vorgestellten Erkrankungen gibt es verschiedene Medikamente, die bereits zugelassen und langjährig in Studien und Praxis erprobt wurden. Ihnen gemein ist die Eindämmung und Modulation der Aktivitäten des Immunsystems, um somit die Entzündung und Zerstörung der Gewebe zu verhindern.

1.3.1 Glukokortikoide

Glukokortikoide (GK) wirken antiproliferativ (auf Fibroblasten), antiphlogistisch und immunsuppressiv. Sie beeinflussen die Interaktion der Zellen des Immunsystems, indem sie die Produktion verschiedener Zytokine oder die Antwort auf ebensolche (u.a. IL-1) vermindern und die Mobilität der Zellen verändern. So werden Lymphozyten umverteilt, wodurch eine Lymphopenie entsteht. Gleichzeitig nimmt die Anzahl der B-Zellen ab. Außerdem werden die Gefäßpermeabilität herabgesetzt und sowohl die Adhärenz als auch die Migration von Leukozyten vermindert (49, 50).

1.3.2 Cyclophosphamid

Durch das Chemotherapeutikum Cyclophosphamid (CYC) werden alle sich schnell teilenden Zellen geschädigt, indem es zu Quervernetzungen und damit zu Strangbrüchen der DNA kommt. Dies betrifft insbesondere proliferierende Zellen des Immunsystems (49).

1.3.3 Anti-Malaria-Mittel

Hydroxychloroquin (HCQ) ist ein weiteres Basistherapeutikum, welches immunmodulatorisch wirkt, indem es pro-inflammatorische Prozesse einschränkt (verminderte Sekretion von Tumornekrose-Faktor- α (TNF- α) und IL-6). Außerdem hat dieses Antimalaria-Mittel Einfluss auf das angeborene Immunsystem über die Inhibition von Signalkaskaden über sog. Toll-like-Rezeptoren (TLRs). Darunter TLR-9, -3 und -7 (51, 52). Wichtig sind auch die antithrombotische Wirkung und die Eindämmung der Produktion von Antiphospholipid-Antikörpern (53).

1.3.4 Azathioprin

Als reines Immunsuppressivum wirkt Azathioprin (AZA), welches als Purinantagonist die Nukleinsäuresynthese und somit die DNA- und RNA-Synthese hemmt. Es hemmt außerdem die B-Zell-Proliferation und auch die IgM- und die IgG-Synthese (49).

1.3.5 Mycophenolatmofetil

Mycophenolatmofetil (MMF) hemmt selektiv die Proliferation der Lymphozyten über die Hemmung der Guanosinnukleotid-Synthese. Dadurch werden die humorale und die zelluläre Immunantwort beeinträchtigt (54). MMF verändert die Expression von Adhäsionsmolekülen und mindert oxidative Schäden über die Inhibition entsprechender Synthetasen (52).

1.3.6 Intravenöse Immunglobuline

Der Wirkungsmechanismus der intravenösen Immunglobuline (IVIG) ist bisher noch nicht vollkommen klar. Es werden aber folgende Mechanismen vermutet (55, 56):

- Blockade von Fc-Rezeptoren an Makrophagen und an Effektorzellen, antientzündliche Wirkungen durch Verminderung von Immunkomplex-vermittelten Entzündungsreaktionen, Verminderung der Freisetzung von Entzündungsmediatoren oder durch Induktion antientzündlich wirksamer Zytokine.
- Verminderung der Produktion von Autoantikörpern durch Hemmung der B-Zell-Aktivität (antiidiotypische Wirkung),
- Aktivierung von regulatorischen T-Zellen,
- die Beeinflussung des Zellwachstums durch Regulation der Apoptose und Hemmung der Lymphozytenproliferation,

1.4 B-Zellen als Therapie-Target

1.4.1 Entwicklung und Funktionen der B-Zellen

B-Zellen stammen, wie auch die T-Zellen, von lymphopoetischen Stammzellen des Knochenmarks ab. Sie besitzen mehrere Funktionen: Produktion von (Auto-) Antikörpern/Immunglobulinen (Ig), Antigen-Präsentation, Zytokin-Sekretion und T-Zell-Aktivierung.

Im Gegensatz zu den T-Zellen reifen die B-Zellen zuerst im Knochenmark. Ab dem Stadium der Prä-B-Zelle trägt die B-Zelle das Oberflächenantigen CD20 (CD=Cluster of

Differentiation, englisch für Oberflächenmerkmal). Als Prä-B-Zelle sind sie bereits in der Lage die Schwereketten der Immunglobuline der Klasse M (IgM) zu produzieren. Als unreife B-Zelle, mit membranständigem IgM muss die B-Zelle einen Kontrollpunkt durchlaufen. Sollten die Immunglobuline der unreifen B-Zelle im Knochenmark an Auto-Antigene binden, wird normalerweise die Apoptose eingeleitet, das sog. Selbstmordprogramm der B-Zelle. Andernfalls verlässt die B-Zelle das Knochenmark und entwickelt sich über Transitionalstadien zur reifen B-Zelle. Neben dem Kontrollpunkt im Knochenmark muss in den lymphatischen Organen ein weiterer Kontrollpunkt passiert werden, an dem die B-Zelle auf T-Zell-Hilfe in Form eines Überlebenssignals durch die T-Zelle angewiesen sind. Die verbliebenen B-Zellen zirkulieren zwischen Knochenmark und lymphatischen Organen, bis sie auf ein passendes Antigen treffen, durch welches sie aktiviert werden. Nach Aktivierung können die B-Zellen in Marginalzonen oder Follikel von Milz oder Lymphknoten einwandern. Dort kommt es zu einer Keimzentrumsreaktion, während welcher es zu Proliferation und Differenzierung der B-Zellen kommt. Dadurch entstehen mit Hilfe von T-Helfer-Zellen letztlich einerseits Gedächtnis-B-Zellen, welche CD20-positiv sind. Andererseits werden Plasmablasten gebildet, welche bereits in der Lage sind, Antikörper zu produzieren und zu sezernieren, aber das Oberflächenantigen CD20 nicht mehr tragen. Die Plasmablasten proliferieren und entwickeln sich terminal zu Plasmazellen, welche nicht mehr teilungsfähig sind. Plasmazellen sezernieren Antikörper und sind weiterhin CD20-negativ.

Wie schon erwähnt, werden zunächst IgM produziert, die eine niedrige Affinität gegenüber dem entsprechenden Epitop des Antigens besitzen. Das heißt, dass die Bindungsfähigkeit dieser Immunglobuline noch nicht sehr hoch ist. Während der Keimzentrumsreaktion in den lymphatischen Organen erlangen die B-Zellen durch T-Zell-Hilfe die Fähigkeit einen Isotyp-Wechsel zu vollziehen (von IgM zu IgA, IgG oder IgE, siehe unten). Dies geschieht durch genetische Umlagerung und Rekombination. Durch die T-Zell-Hilfe wird zudem die Bildung von B-Gedächtniszellen ermöglicht, welche einen hochaffinen B-Zell-Rezeptor besitzen. Dieser B-Zell-Rezeptor stellt ein membrangebundenes Immunglobulin dar. Bei erneutem Antigen-Kontakt können die Gedächtnis-B-Zellen nun schneller reagieren, proliferieren und hochaffine Antikörper sezernieren (17, 57). Abbildung 1 (Abb.1) stellt den Differenzierungsweg der B-Zellen dar.

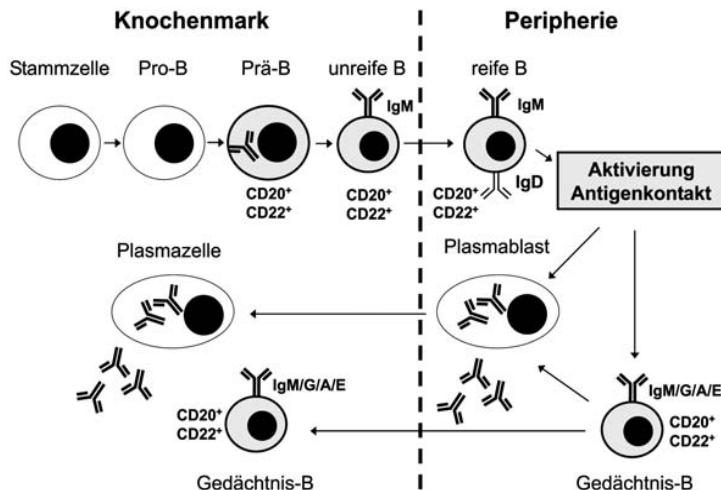


Abb.1: Differenzierung der B-Zellen (57)

1.4.2 Kurzlebige Plasmazellen und -blasten und langlebige Plasmazellen

Während Plasmablasten eine begrenzte Überlebensdauer besitzen, existieren die Plasmazellen in zwei unterschiedlichen Formen: kurzlebig (Halbwertszeit 5-7 Tage) und langlebig. Letztere können in sog. Überlebensnischen für Monate bis Jahre überleben, ohne dass ein erneuter Kontakt mit dem Antigen nötig ist. Entscheidend für das Überleben im Knochenmark oder aber auch in chronisch entzündeten Geweben ist die vorherrschende Zusammensetzung aus löslichen Bestandteilen, wie Zytokinen oder Chemokinen, und die Zell-Zell-Interaktionen (58-61). Die langlebigen Plasmazellen produzieren latent hochaffine Antikörper und gewährleisten somit eine langjährige (Auto-)Immunität. Plasmazellen unterschiedlicher Spezifität müssen dabei miteinander um Plätze in den Überlebensnischen konkurrieren, da diese limitiert sind (58). Das Überleben der unterschiedlichen Plasmazellen bestimmt somit auch die Spezifität der protektiven Immunität. Der Anteil der Plasmazellen an allen mononukleären Zellen liegt im Knochenmark normalerweise bei ca. 0,5% (62). In pathologischen Situationen, beispielsweise bei Infekten, nach Immunisierung oder im Rahmen einer Autoimmunerkrankung kann diese Anzahl deutlich ansteigen (63). Aufgrund der genannten Eigenschaften können die langlebigen Plasmazellen ebenfalls als Gedächtniszellen bezeichnet werden (64).

1.4.3 Autoantikörper – Aufbau und Pathogenese

Antikörper (Ak) bzw. Immunglobuline werden in fünf Klassen unterteilt: IgD, IgM, IgA, IgG, IgE. Sie bestehen aus Glykoproteinen und besitzen zwei schwere und zwei leichte Ketten. Die schwere Kette bestimmt die Ig-Klasse. IgA und IgG können weiter in Subklassen unterteilt werden. Schwere und leichte Ketten bestehen aus variablen (V-Domäne) und konstanten Regionen (C-Domäne). Die variablen Regionen bestimmen sowohl die Antigen-Spezifität als auch die Affinität gegenüber dem Antigen.

Autoantikörper sind Immunglobuline, deren Zielstruktur körpereigenes Gewebe ist, also Autoantigen. Sie werden von Plasmazellen und Plasmablasten sezerniert, welche trotz Reaktivität gegen Selbst-Antigen nicht an den entsprechenden Kontrollpunkten in Apoptose gegangen sind oder „ruhiggestellt“ wurden (s.o.), sondern sich vermehrt und differenziert haben. Dazu ist unter anderem T-Zell-Hilfe nötig. Es gibt jedoch viele vorstellbare Möglichkeiten, wie B-Zellen autoreaktiv werden oder bleiben können. Eine Hypothese für die Pathogenese von Autoantikörpern besagt, dass die Autoantikörper-Bildung nach Autoantigen-Präsentation erfolgen kann, wenn fremdes Antigen und Autoantigen nach der intrazellulären Prozessierung gemeinsam präsentiert werden. Wenn das fremde Antigen von der T-Zelle erkannt wird, erhält die B-Zelle das nötige Signal zur Differenzierung und produziert fortan Antikörper mit gemeinsamer Epitoperkennung von Autoantigen und fremdem Antigen. Eine weitere Hypothese, die des „molekularen Mimikry“ oder Kreuzreaktivität, besagt, dass fremde antigene Strukturen, wie z.B. von Bakterien oder Viren, körpereigenen Strukturen so sehr ähneln, dass die Immunreaktion sich „versehentlich“ gegen den eigenen Körper richtet, also Antikörper „versehentlich“ an Autoantigen binden (z.B. rheumatisches Fieber). Letztlich gibt es verschiedene Möglichkeiten, wie während der Entwicklung der B-Zelle zur Antikörper-sezernierenden Plasmazelle Autoantikörper entstehen können. Dabei sind genetische Faktoren, wie z.B. HLA-Gene, vermutlich ebenso bedeutsam wie Umwelteinflüsse in Form von Infektionen, Medikamenten und Hormonen (1, 17, 57, 65, 66).

Die Wirksamkeit der Autoantikörper in Bezug auf Eliminierung des Zielantigens kann dabei genauso gut sein wie bei Antikörpern gegen Pathogene. Dies bedeutet, dass durch die Autoantikörper ebenso effiziente Abwehrmechanismen in Gang gesetzt werden wie bei einer physiologischen Abwehrreaktion: Immunkomplexbildung, Opsonierung der Zielstruktur, Hemmung von Rezeptoren. Immunkomplexe können beispielsweise in Niere oder Lunge an die Gefäßwand binden und nach Bindung von

C3a und C5a Entzündungsreaktionen hervorrufen (Überempfindlichkeitsreaktion Typ III) (17). Zusätzlich greifen die Autoantikörper-produzierenden Zellen, die Plasmazellen bzw. -blasten, vermutlich auch regulierend im Sinne der Autoimmunantwort ins Geschehen ein. B-Zellen sind beispielsweise in der Lage, T-Zellen zu aktivieren und selbst Autoantigene zu präsentieren, um somit Autoimmunprozesse zu initiieren oder aufrechtzuerhalten (5, 57, 67). Im Mausmodell führen B-Zellen zu einer Akkumulation und Aktivierung von T-Zellen und bieten ko-stimulatorische Moleküle und Zytokine (TNF- α , IL-4/-10), welche T-Zell-Antworten aufrecht erhalten können (68-70).

1.5 B-Zell-depletierende/-modulierende Therapien

Aufgrund der prominenten Rolle der B-Zellen und ihrer Antikörper innerhalb der hier geschilderten Autoimmunprozesse scheint es sinnvoll, ebendiese gezielt therapeutisch anzugehen. Die sogenannten Biologika gehören zu den neuen Therapien und bestehen zum Teil aus Antikörpern, die die ihnen entsprechenden antigenen Strukturen auf Zellen oder löslichen Faktoren erkennen und somit zu deren Beseitigung führen. Sie können auch in Form von löslichen Rezeptoren verabreicht werden, welche wiederum humorale Komponenten abfangen und unschädlich machen. In den letzten Jahren konnten einige neue Medikamente, die auf diesem Weg wirken, zugelassen werden und weitere sind in der Erprobung. Dabei kann eine generelle (anti-CD19/-20/-22) von einer selektiven Depletion (anti-BLyS/-APRIL) unterschieden werden (71). Bei ersterer werden die B-Zellen direkt abgefangen, wohingegen die zweite Gruppe Überlebensfaktoren eliminiert und somit indirekt die B-Zell-Populationen minimiert.

1.5.1 Epratuzumab (Anti-CD-22-Ak)

Epratuzumab moduliert die B-Zell-Migration und Oberflächenexpression von Migrations- und Adhäsionsmolekülen auf B-Zellen (Reduktion von CD62L und b7-Integrin und vermehrte Expression von b1-Integrin) (72). Dabei werden hauptsächlich CD27-negative B-Zellen moduliert. In bisherigen Studien beim SLE konnte ein Vorteil von Epratuzumab gegenüber Placebo gezeigt werden (73).

1.5.2 Belimumab (Anti-BLyS)

Belimumab inhibiert den B-Lymphozyten-Stimulator (BlyS) und vermag bei SLE-Patienten, die Titer für IgG und Autoantikörper zu reduzieren. Außerdem wird der Komplementabfall zum Teil behoben. Die Anzahl an naiven und aktivierten B-Zellen

nimmt unter der Therapie ab, nicht jedoch die Anzahl an Gedächtnis-B-Zellen und T-Zellen. Bei SLE-Patienten mit positiven Anti-dsDNA-Antikörpern und Komplementmangel konnten die Krankheitsaktivität und auch die Anzahl neuer Schübe reduziert werden. Insgesamt scheinen Patienten mit erhöhter serologischer Aktivität besonders von einer Therapie mit Belimumab zu profitieren (74, 75). Mittels BILAG konnten besonders im muskuloskelettalen und mukokutanen System deutliche Verbesserungen der Krankheitsaktivität gezeigt werden (76). Belimumab war im März 2011 nach 50 Jahren das erste Medikament, welches für den SLE neu zugelassen wurde (77).

1.5.3 Atacicept (TACI-Ig)

Atacicept ist ein Fusionsprotein, welches die extrazelluläre Domäne des transmembranären Aktivators und Calcium-modulierenden Interaktors (TACI) auf dem Fc-Teil des IgG1 blockiert. Dadurch wird die Bindung an APRIL und BLYS verhindert, welche zur Superfamilie der Tumornekrosefaktoren gehören. Sie dienen der B-Zell-Reifung und werden beispielsweise beim SLE überexprimiert. Durch Atacicept verspricht man sich eine Verminderung der B-Zell-Reifung und damit eine Reduktion der Autoantikörper und B-Zell-abhängigen Autoimmunprozesse (78). Bisher konnte gezeigt werden, dass die B-Zell-Reduktion von der Dosis des applizierten Atacicepts abhängig ist, wobei es keine Rolle spielt, ob die Injektion intravenös oder subkutan stattfand (79-81). Aktuell laufen Studien zur Ermittlung der optimalen Dosis, um die Anzahl an Lupusschüben zu reduzieren (82).

1.6 B-Zell-Depletion mit Rituximab

Rituximab (RTX) ist von allen Biologika am längsten im Einsatz und besitzt auch am längsten eine Zulassung (seit 1997); anfangs wurde es in der Hämatologie zur Therapie von Non-Hodgkin-Lymphomen eingesetzt (83). In der Rheumatologie ist RTX zur Behandlung der Rheumatoiden Arthritis (RA) erst seit 2006 zugelassen. In den USA liegt die Zulassung seit Anfang 2011 für ANCA-assoziierte Vaskulitiden vor. In Europa kann RTX bei der GPA und der mikroskopischen Polyangiitis seit 03/2013 in Kombination mit Glukokortikoiden gegeben werden (84).

Wir haben uns in dieser Arbeit auf den off-label Gebrauch von RTX konzentriert, da es ein Medikament ist, welches wie oben erwähnt bereits für die RA zugelassen ist und viel Potential für die Therapie anderer Autoantikörper-vermittelter Erkrankungen zeigt.

Zudem gibt es in unserer Klinik eine relativ große Kohorte insbesondere von Patienten mit SLE, die off-label mit RTX behandelt wurden. Die Indikation für den off-label Gebrauch von RTX besteht bei therapierefraktären Patienten, welche auf die Standardmedikation nicht oder nur unzureichend ansprechen.

1.6.1 Aufbau/Funktion von Rituximab

RTX ist ein B-Zell-depletierendes Medikament. Es handelt sich um einen chimären monoklonalen Antikörper (sowohl Maus- als auch humane Anteile), welcher gegen das Oberflächenantigen CD20 gerichtet ist. CD20 ist ein komplexes integrales Membranprotein, welches die B-Zelle während verschiedener Differenzierungsstadien auf ihrer Oberfläche exprimiert. In-vitro-Untersuchungen haben ergeben, dass es sich vermutlich um einen Kalzium-Kanal handelt, welcher je nach Epitopbindung zum Anhalten des Zell-Zyklus, zur Apoptose oder zur Lysosomen-vermittelten Zellyse führen kann (85-88).

Zu den CD20-positiven B-Zellen gehören naive, reife und Gedächtnis-B-Zellen. CD20 kommt im menschlichen Körper nicht in löslicher Form vor. Es wird jedoch in geringem Umfang auch auf Natürlichen Killerzellen und T-Zellen exprimiert (89, 90).

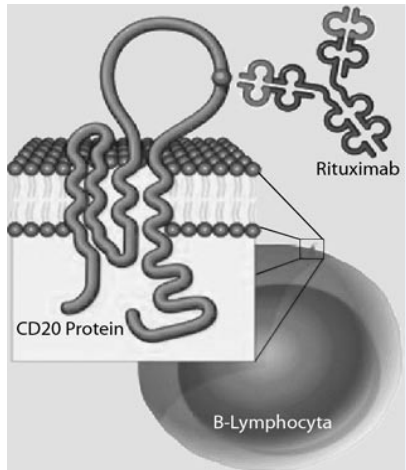


Abb. 2: In dieser Abbildung wird die Bindung von RTX an CD20 dargestellt.

(91) modifiziert nach: T. Dörner, Neues Therapieziel B-Zelle - das innovative Wirkprinzip von MabThera. Einführungs-Pressekonferenz, Frankfurt/Main, 18. Juli 2006

Durch die Bindung von RTX an CD20 der B-Zelle wird entweder der Apoptosemechanismus in Gang gesetzt, eine zytotoxische, zelluläre Abwehrreaktion ausgelöst oder aber durch die Bindung von Komplementfaktoren die Zellyse herbeigerufen (92). Das CD20-Oberflächenantigen wird nach Bindung von RTX weder

internalisiert noch wird seine Produktion herabreguliert, was dem Immunsystem wiederum Zeit verschafft, auf die Markierung durch RTX zu reagieren (68). Das Ziel der RTX-Gabe ist die Minimierung der Anzahl der B-Zellen, die sich in Auto-/Antikörper produzierende Plasmablasten bzw. -zellen differenzieren können. Lediglich die langlebigen, CD20-negativen Plasmazellen bleiben weiterhin unangetastet. Wohingegen die kurzlebigen Plasmablasten und Plasmazellen nach Ablauf ihrer Lebensdauer physiologischerweise zu Grunde gehen, ohne dass Nachschub geleistet werden kann.

Nicht nur die Antikörper-Produktion wird durch die B-Zell-Depletion beeinflusst. Es konnte gezeigt werden, dass sich nach der RTX-Gabe das Zytokin-Profil geändert und die Anzahl regulatorischer T-Zellen erhöht hatten (93, 94). Folglich werden durch die Depletion dysfunktionaler B-Zellen systemische Effekte in mehreren Bereichen des Immunsystems erzielt (5, 57, 67-70).

1.6.2 Nebenwirkungen von Rituximab

Eine der wichtigsten und häufigsten Nebenwirkungen von RTX ist die Infusionsreaktion, bei welcher es aufgrund eines Überangebotes von Zytokinen zu Fieber, Schüttelfrost, Übelkeit, Kopfschmerzen und Dyspnoe kommen kann. Dieses Zytokin-Freisetzungssyndrom kann während der Infusion oder danach auftreten (94, 95). Seltener treten echte allergische Reaktionen auf. Sie ähneln in ihren Symptomen der Infusionsreaktion. Aufgrund der B-Zell-Depletion besteht die Gefahr von Infektionen oder der Reaktivierung durchgemachter Infektionen. Von besonderer Bedeutung sind die Progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) und Hepatitis B. Die PML wird durch das JC-Polyomavirus verursacht und tritt bei stark immungeschwächten Patienten auf. Erst nach der Reinfektion kommt es zur Erkrankung was zu einer Demyelinisierung des ZNS führt. Bei fortbestehender, mangelnder Immunkompetenz ist die Prognose infaust. Seit Einsatz der Biologika-Therapien wurden vermehrt PML-Fälle unter RTX und Natalizumab berichtet. Beinahe zwei Drittel der Betroffenen PML-Patienten mit einer rheumatischen Grunderkrankung sind SLE-Patienten (96). 40% dieser SLE-Patienten hatten nur geringe Immunsuppressive Therapien erhalten, was wiederum darauf hindeutet, dass der SLE selbst zur PML prädisponieren könnte.

1.7 Rituximab-Therapie bei systemischen Autoimmunerkrankungen

1.7.1 Rituximab bei Systemischem Lupus Erythematoses

Da Autoantikörper in der Pathogenese des SLE eine große Rolle spielen, bestand bei den hier analysierten Patienten die Hoffnung, dass RTX als B-Zell-depletierende Therapie effektiv sein würde, um die Krankheitsaktivität zu kontrollieren.

Die Effektivität von RTX wurde in unterschiedlichen Studien sowohl retrospektiv als auch prospektiv untersucht. Dabei muss man zum einen zwischen randomisiert-kontrollierten Studien und Fallstudien und zum anderen zwischen Studien mit SLE-Patienten *mit* versus *ohne* Nierenbeteiligung unterscheiden (s. Tabelle (Tab.) 1). Daneben existieren noch retrospektive Analysen von RTX-Register-Daten.

In der Studie EXPLORER (97) konnte zwar keine Überlegenheit von RTX gegenüber Placebo zur Therapie vom SLE gezeigt werden, jedoch durften in dieser Studie Patienten bei Bedarf hoch-dosierte Glukokortikoide erhalten, was das Ergebnis in der Placebo-Gruppe verfälscht haben könnte. Des Weiteren gibt es Zweifel, ob die Kriterien, welche einen Schub definieren, adäquat waren (98). Außerdem wurden Patienten mit ernstesten Organmanifestationen, kürzlich erfolgter CYC-Therapie und nicht einschränkbarem Prednisolon-Bedarf von vornherein von der Studie ausgeschlossen. In unserer Klinik haben gerade solche Patienten RTX off-label erhalten. Die LUNAR-Studie konzentrierte sich auf Patienten mit Nierenbeteiligung, welche RTX als Initialtherapie erhalten sollten. Es konnte erneut kein Vorteil von RTX gezeigt werden, jedoch könnte es sein, dass Patienten mit einer höheren Krankheitsaktivität als in dieser Studie mehr von RTX profitieren (99). Des Weiteren wurde bereits von den Autoren selbst angegeben, dass gegebenenfalls ein längerer Beobachtungszeitraum nötig sei, da sich der Zustand einiger Patienten erst nach Ablauf der vorgegebenen 12 Monate besserte (100). Es konnte auch gezeigt werden, dass die Voraussetzungen in den beiden Gruppen (RTX, Placebo) der LUNAR-Studie unterschiedlich zugunsten der Placebo-Gruppe waren (101).

In klinischen Fallstudien konnte gezeigt werden, dass ein Ausbleiben des Ansprechens auf RTX mit einer inkompletten B-Zell-Depletion einherging (102, 103) und langanhaltende Remissionen mit einer verzögerten Repopulation an Gedächtniszellen assoziiert war (66, 104). Eine suffiziente B-Zell-Depletion ist definiert als <5 CD19+ B-Zellen pro Mikroliter (99). Cambridge et al. schlugen vor, die B_{LyS}-Werte vor der RTX-Gabe zu bestimmen, da hohe Werte mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines frühen Schubes einhergehen und diese Patienten somit engmaschig kontrolliert und ggfs.

intensiver therapiert werden müssten (105). Jonsdottir et al. fanden heraus, dass ein hoher Ausgangswert der Anzahl der CD19+-B-Zellen mit einer kürzeren schubfreien Zeit assoziiert war und daher bei solchen Patienten eine intensiverte Therapie in Betracht zu ziehen ist (106). Insgesamt profitierten allerdings die meisten Patienten von der RTX-Gabe und zeigten eine Besserung im BILAG, SLEDAI oder bei den Nierenparametern. Die schubfreie Zeit variierte dabei stark. RTX wurde sowohl als Initialtherapie (107, 108) als auch als Rescue-Therapie bei therapierefraktären Patienten eingesetzt (104, 108-110). Wiesik-Szewczyk et al. kamen in ihrer Übersichtsarbeit zu dem Schluss, dass RTX in den dort aufgeführten Studien bei therapierefraktären Patienten effektiver sei als zur Initialtherapie (111). Insgesamt schienen die ersten Schübe nach 6-18 Monaten aufzutreten, nachdem sich die B-Zell-Populationen wieder erholt hatten (99). Laut Favas und Isenberg profitieren besonders folgende Organmanifestationen von einer RTX-Gabe: Arthralgie/Arthritis, Hauterscheinungen, Vaskulitis und Zytopenien. Patienten mit Lupusnephritis profitierten zumindest teilweise. Ein besonders großer Erfolg war bei therapierefraktären Lupusnephritis-Patienten zu verzeichnen (112). Ebenso ist bei ZNS-Beteiligung mit einer Verbesserung des Zustandes zu rechnen (113).

Dosierung und Dosierungsintervalle

Bisher gibt es weltweit keine einheitliche Dosierung bzw. eindeutige Hinweise für den Vorzug einer bestimmten RTX-Dosis für SLE-Patienten. Laut Lazarus et al. seien unterschiedliche B-Zell-Pathologien für den SLE verantwortlich, was dazu führe, dass manche Patienten ggfs. eine aggressivere Therapie mit verlängerter B-Zell-Depletion benötigen (114). An anderer Stelle wurde retrospektiv untersucht, ob eine wiederholte Gabe von RTX in Form mehrerer Zyklen sinnvoll sei (115). Es stellte sich heraus, dass bei dem untersuchten Patientenkollektiv der zweite Zyklus effektiver als der erste war und zudem Non-Responder des ersten Zyklus im zweiten Zyklus auf die Therapie ansprachen. Sanz et al. gehen sogar so weit und schlagen eine kontinuierliche RTX-Applikation vor (116). Vital et al. haben eine erneute RTX-Gabe davon abhängig gemacht, wie hoch die B-Zell-Zahl in der hochsensitiven Durchflusszytometrie ist (104). Tamimoto konnte in einer Dosis-Eskalationsstudie keinen wesentlichen Unterschied zwischen dem Effekt einer hoch- und niedrigdosierten RTX-Therapie erkennen (117), jedoch war die Patientenzahl sehr gering. Laut Albert et al. und Looney et al. bestünde allerdings besonders bei niedriger RTX-Dosierung die Gefahr, dass vermehrt

humane antichimäre Antikörper (HACA) gebildet werden, welche eine niedrigere Ansprechrate nach RTX erklären könnten (102, 103).

Begleittherapien

Derzeit gibt es noch keine die unterschiedlichen Begleittherapien vergleichenden Studien. Häufig wurde Cyclophosphamid (2 Infusionen à 500-750mg) in Kombination mit RTX verabreicht (118). Orale Immunsuppressiva wurden bei vielen Studien gestoppt, aber bei manchen weitergeführt (99). Die unterschiedliche Begleitmedikation der Patienten ist nicht zuletzt darauf zurückzuführen, dass es deutlich mehr Fallstudien als kontrollierte Studien gibt und davon wiederum besonders viele retrospektiv erfolgten. In fast allen Artikeln wird eine begleitende Glukokortikoid-Gabe beschrieben. Dabei ist gerade die Reduktion derselbigen wünschenswert, um Langzeitnebenwirkungen zu verhindern (119-121). Die oben aufgeführten Studien beschreiben Patienten, welche RTX aufgrund fehlenden oder mangelnden Ansprechens gegenüber der Standardtherapie bekommen hatten, oder aufgrund einer Unverträglichkeit vorhandener Standardmedikamente bzw. akut lebensbedrohlicher Zustände. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Danes et al. bzw. Ramos-Casals et al. (118, 122).

Tabelle 1: Studien über RTX beim SLE						
Studie	RTX-Dosierung	Begleittherapie	Beobachtungszeitraum (Monate)	Nierenbeteiligung (ja/nein/gemischt)	Definition eines Schubes	Fazit
Kontrolliert, randomisiert						
EXPLORER (97)	2x1000mg, 2wöchiger Abstand	MTX, MMF, AZA, GK	12	nein	2 neue B oder 1 neues A im BILAG; Median für ersten Schub betrug 4 Monate	Bei variabler Glukokortikoidgabe und Ausschluss von ZNS-/Nierenbeteiligung, lebens-/organbedrohenden Zuständen und kürzlich erfolgter CYC-Gabe kein Unterschied zwischen RTX und Placebo; Kein Unterschied zwischen Patienten mit in-/kompletter BZ-Depletion. Nachträgliche Analyse ergab unter RTX weniger BILAG-A-Schübe (98).
LUNAR (100)	2x1000mg, 2wöchiger Abstand	MMF, GK 2x1000mg Methylprednisolon initial	12	ja	Notwendigkeit eines neuen Medikamentes oder Erhöhung der GK-Dosis	RTX als Initialtherapie. Ausschluss von therapierefraktären Patienten; kein Vorteil gegenüber Placebo. Sicherheit entspricht der von Placebo; einzelne Parameter besserten sich erst nach dem Ende der Studie, so dass ggfs. ein längerer Beobachtungszeitraum nötig ist; Niedrigere Anti-dsDNA-Ak gingen mit niedrigerer Proteinurie einher.
Fallstudien						
Vital et al. (104)	2x1000mg, 2wöchiger Abstand	CYC i.v. und orale Basis-therapeutika, GK	6-63	gemischt	2 neue B oder ein neues A im BILAG nach Teil-/Remission in den ersten 16 Wochen	Einteilung der Schübe in „früh“ und „spät“ mit je 50% der Schübe, der Median der ersten Schübe betrug 33 Monate; Patienten mit kompletter BZ-Depletion (BZD) hatten eine komplette oder teilweise Remission, Patienten ohne komplette BZD gehörten zu den Nonrespondern; Einem Schub ging eine Repopulation der Gedächtnis-BZ voraus; nachgewiesener Nutzen der hochsensitiven Durchflusszytometrie zum Nachweis der BZ-Repopulationen.
Braun-Moscovici et al. (109)	4x500mg wöchentlich oder 2x1000mg 2wöchentlich	GK	6-60	nein	/	Einsparung an GK und effektiver Einsatz von RTX als Rescue-Therapie lebensbedrohlicher Zustände mit langen Remissionszeiten
Lazarus et al. (114)	2x1000mg, 2wöchiger Abstand	750mg CYC nach der 1. RTX-Gabe, GK, MMF, AZA, CYC	24	gemischt	2 neue B oder ein neues A im BILAG	Anhand der Anti-dsDNA-Ak-Titer zum Ausgangspunkt kann man 2 Patientengruppen unterscheiden, die sich im Schub in ihrer BZ-Zahl und ihrem BZ-Phänotyp unterscheiden. Die Autoren schlagen vor, bei Patienten mit hohem Ausgangstiter die BZ-Zahlen besonders niedrig über einen langen Zeitraum zu halten und wenn nötig, die BZD zu intensivieren. Bei Patienten mit hohem Ausgangstiter machten die PB den größten Anteil der wiederkehrenden BZ aus.

Fortsetzung 1 Tabelle 1	Studie	RTX-Dosierung	Begleittherapie	Beobachtungszzeitraum (Monate)	Nierenbeteiligung (ja/nein/gemischt)	Definition eines Schubes	Fazit
Albert et al. (102)	4x375mg wöchentlich	Keine weiteren Immunsuppressiva 1 Monat vor RTX	12	gemischt	/	Bewertung mittels SLEDAI und SLAM; Ziel war auch eine Vermeidung einer CYC-Gabe, um dessen Toxizität zu umgehen; bei 70% der Patienten Besserung des SLEDAI um mindestens 2 Punkte im Vergleich zum Ausgangswert innerhalb der ersten 12 Monate nach der RTX-Gabe; Eine Immunisierung mittels Impfung 6 Monate nach der RTX-Gabe schlug fehl bei vorhandener BZD.	
Bang et al. (110)	2x500mg bzw. 2x1000mg 2wöchentlich oder 4x375mg wöchentlich	GK, HCQ, AZA, C/A, MMF, CYC	24	gemischt	/	Bewertung mittels SLEDAI, nur therapierefraktäre Patienten; Lupusnephritis-Patienten waren therapierefraktär gegenüber MMF und/oder CYC; 75,6% der Patienten sprachen auf die RTX-Therapie an und erfuhren eine Reduktion der Gesamtpunkte im SLEDAI.	
Cambridge et al. (105)	2x500mg bzw. 2x1000mg 2wöchentlich	CYC 750mg zu jeder RTX-Gabe;	12	gemischt	Ein neues A oder B im BILAG, wenn im entsprechenden Organsystem vorher ein C, D oder E vorhanden	Prospektiv; Bewertung mittels BILAG; Patienten mit vielfältigem AAK-Profil und erhöhten BlyS-Werten zur RTX-Gabe hatten kürzere schubfreie Zeiten; Dies könnte durch Epiop-spreading zu erklären sein und bedarf vermutlich einer intensivierten Therapie neben der BZD.	
Pepper et al. (107)	2x1000mg 2wöchentlich	500mg Urbason zur RTX-Gabe falls nötig, MMF neu oder weiter, GK	12	ja	Veränderung der Nierenwerte um 30% des Ausgangswertes in pathologische Richtung	Neben dem GK-sparenden Effekt besserten sich beim Großteil der Patienten (78%) die Nierenwerte nach der RTX-Gabe; Die Nierenbeteiligung entstand zuvor unter Standardtherapie; RTX diente als Induktionstherapie und MMF als Erhaltungstherapie. Fast alle Patienten mit teilweiser oder kompletter Remission blieben für 1 Jahr schubfrei. Bewertung mittels Nierenparameter (Urin, Serum) und BILAG.	
Tamimoto et al. (117)	4x400mg, 4x1000mg und 4x1500mg wöchentlich	GK und andere Immunsuppressiva in Ausgangsdosierung	6-30	gemischt	Nicht näher erläutert	Bewertung mittels SLEDAI, Außer am 2. Tag bestand kein Unterschied in der BZD zwischen den Gruppen mit hoher und niedriger RTX-Dosierung; Der SLEDAI sank von initial 17,6 auf 7,3 im Mittel und die GK-Dosis konnte im Mittel um ca. 50% reduziert werden. Die Oberflächenmoleküle der BZ und auch der TZ veränderten sich ebenso wie das Th1/Th2-Verhältnis. Die Menge an TNF-Alpha sank lediglich am 2. Tag nach RTX. Somit haben sich möglicherweise sowohl die BZ- als auch die TZ-Funktionen und ihre Interaktionen verändert.	

Fortsetzung 2 Tabelle 1	Studie	RTX-Dosierung	Begleit- therapie	Beobachtung szeitraum (Monate)	Nierenbe- teiligung (ja/nein/ gemischt)	Definition eines Schubes	Fazit
	Ng et al. (123)	2x500mg bzw. 2x1000mg 2wöchentlich	Initial 750mg CYC, 4/30 Patienten nahmen MTX, HCQ, AZA, GK	9-78	gemischt	1 neues B oder A im BILAG in 2 aufeinander- folgenden Untersuchungen	Bewertung mittels BILAG, durchschnittliche Dauer der BZD betrug 4 Monate; die mittlere schubfreie Zeit betrug 10 Monate; Die Hälfte der Patienten bekam den ersten Schub nach RTX zwischen 6 und 12 Monaten; 1/3 der Patienten zeigte keinen Schub; Patienten mit einem niedrigen Ausgangswert für C3 erfuhren früher einen Schub; Es gab keinen Zusammenhang zwischen der Dauer der BZD und der schubfreien Zeit; Während Anti-dsDNA-Ak durch RTX reduziert werden konnten, sanken die ENA nicht und konnten als unabhängiger Marker für die Wahrscheinlichkeit früher Schübe gewertet werden.
	Jonsdottir et al. (106)	4x375mg wöchentlich	CYC zur 1. & 4. RTX- Infusion 0,5g/m2 KOF	6-59	gemischt	1 neues A oder 2 neue B im BILAG	Bewertet mit SLEDAI und BILAG; SLEDAI-Median sank von 12,1 auf 4,7 nach 6 Monaten; 9/16 Patienten erreichten eine komplette Remission mit SLEDAI <3; Eine höhere Ausgangszahl an CD19+BZ war mit einer kürzeren schubfreien Zeit assoziiert, und es wurde vorgeschlagen bei solchen Patienten ggfs. die Therapie zu intensivieren.
Registrierdaten							
	Diaz-Lagares et al. (108)	4x375mg wöchentlich oder 2x1000mg 2wöchentlich	CYC, MMF, GK	12	ja	/	Retrospektive Analyse 6 bzw. 12 Monate nach RTX als Initialtherapie und als Therapie für bisher therapierefraktäre Patienten; RTX war effektiv bei Lupusnephritis, besonders bei zuvor therapierefraktären Patienten; Bewertung mittels BILAG und SLEDAI.
	Terrier et al. (124)	4x375mg wöchentlich oder 2x1000mg 2wöchentlich	GK, HCQ, MMF, AZA, MTX, CYC, LEF, GlA	18	gemischt	/	FAIR (French Autoimmunity and RTX) Bewertung mittels Selena-SLEDAI; Es gab eine Ansprechrate von 71%; Es gab keinen Unterschied in der Effektivität von RTX zwischen Patienten mit und ohne zusätzliche Immunsuppressiva; 41% der Responder erlitten einen Schub; Von diesen 41% sprachen 91% auf eine erneute RTX-Gabe an; Die schubfreie Zeit betrug durchschnittlich 13,5 bzw. 18,6 Monate bei Patienten ohne bzw. mit Begleittherapie; Dank RTX konnten GK eingespart werden.

Tabelle 2: Studien mit RTX bei der GPA					Fazit
Studie	RTX-Dosis	Begleittherapie	Beobachtungszeitraum	Definition eines Schubes	
Kontrolliert, randomisiert					
RAVE (126, 127)	4x375mg/ m2 KOF wöchentlich	GK	18	Sich verschlechternder BVAS/WG-Wert um mindestens 1 Punkt oder keine Besserung oder aber Verschlechterung 1 Monat nach RTX	1 Zyklus RTX im Vgl. zur Standardtherapie mit CYC+GK gefolgt von AZA; Klinische Aktivität gemessen mittels BVAS/WG; RTX war der Standardtherapie nicht unterlegen; Nach 6 und 12 Monaten war RTX sogar der Standardmedikation überlegen, nicht aber nach 18 Monaten; Die Sicherheit war in beiden Gruppen gleich gut. 77% der Patienten der RTX-Gruppe erreichten eine komplette Remission (BVAS=0) bei gleichzeitig ausgeschlicherer GK-Therapie; Patienten, die RTX aufgrund eines erneuten Schubes erhalten hatten, besaßen eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen erneuten Schub nach RTX; Das Risiko eines Schubes erhöhte sich nach der Repopulation der BZ; Ausschluss von Patienten: ohne schwere Organbeteiligung, ohne c-ANCA-Titer und mit Beatmungspflicht bei hämorrhagischer Alveolitis; Die Höhe der c-ANCA-Titer hatte keine Vorhersagekraft bezüglich der Schubwahrscheinlichkeit bzw. war nicht mit dieser assoziiert (125).
RITUX-VAS (128)	4x375mg/ m2 KOF wöchentlich	GK, 2 Zyklen CYC zur RTX-Gabe	24	Wiederauftreten/ Verschlimmerung der Organbeteiligung im BVAS	RTX war einer Therapie der renalen Vasculitis mit CYC nicht überlegen; in beiden Gruppen erreichten 91% eine Remission; länger anhaltende Remission bestand in der RTX-Gruppe bei 76% und in der CYC-Gruppe bei 82%. Die mittlere Zeit bis zur Remission betrug 90 Tage in der RTX-Gruppe und 94 Tage in der CYC-Gruppe; Letalität von 18% in beiden Gruppen.
Fallstudien, retrospektive Analysen					
Polachek et al. (129)	2x1000mg am Tag	GK	24	/	2 fulminante GPA-Verläufe, welche nicht mit der Standardtherapie beherrschbar waren, konnten mit RTX in Remission versetzt werden. RTX wurde weiterhin als Erhaltungstherapie verabreicht.
Jones et al. (130)	4x375mg/ m2 KOF wöchentlich bzw. 2x1000mg 2-wöchentlich	CYC, AZA, MMF, MTX, GK	3-55	Wiederauftreten von Symptomen, die eine Therapieintensivierung erforderten (ausgenommen kurzfristige GK-Erhöhung)	Bewertung der klinischen Aktivität mittels DEI; statt BVAS; 75% bzw. 23% der bisher therapierefraktären Patienten erreichten eine komplette bzw. Teilremission; 62% konnten ihre zusätzliche immunsuppressive Therapie einstellen; es bestand kein Zusammenhang zwischen der Höhe der c-ANCA-Titer nach der RTX-Gabe und der Schubwahrscheinlichkeit; Die RTX-Dosierung hatte keinen Einfluss auf die schubfreie Zeit; ebenso wenig wie die Weiterführung begleitender Immunsuppressiva; 84% der Patienten, die nach der Remission einen Schub erlitten, profitierten von einer erneuten RTX-Gabe. In dieser Studie reagierten endobronchial oder retroorbital gelegene granulomatöse Veränderungen besonders gut auf RTX. Der erste erneute Schub trat im Mittel nach 12 Monaten auf.
Henes et al. (133)	4x375mg/m2 KOF wöchentlich	LEF, GK	12-21	Keine Angabe	Retrospektive Fallanalyse; Bewertung der klinischen Aktivität mittels BVAS/WG; Leflunomid als Erhaltungstherapie nach Remissionsinduktion mit RTX konnte die schubfreie Zeit verlängern; Nach RTX sank der Median des BVAS/WG von 5 auf 0 nach einem Monat.
Registerdaten					
GRAID (131)	4x375mg/m2 KOF wöchentlich bzw. 2x1000mg 2wöchentlich	GK, MTX, LEF, AZA, CYC, MMF	6-56-6	/	Retrospektive Analyse von Registerdaten; Patienten erhielten teilweise 2 oder 3 Zyklen RTX; 40% hatten eine komplette und 52,7% eine Teilremission.

1.7.2 Rituximab bei Granulomatose mit Polyangiitis

Für die GPA konnte in zwei großen Studien (126, 128) und mehreren Fallberichten die Wirksamkeit von RTX gezeigt werden (s. auch Tab. 2). So konnte u.a. durch Gottenberg et al. und Jones et al. gezeigt werden, dass Rituximab sehr effektiv bei schwerer Ausprägung bzw. Therapierefraktärität eingesetzt werden kann (132, 134). Jones et al. konnten keinen Zusammenhang zwischen dem c-ANCA-Level und dem Schubgeschehen zeigen. Die Anzahl neuer Schübe nach RTX war in der Gruppe der c-ANCA-negativen Patienten vergleichbar mit der in der Gruppe der c-ANCA-positiven Patienten (134). Die GK konnten in ihrer Dosis reduziert, jedoch nicht vollkommen weggelassen werden. Keogh et al., Rutgers et al. und Holle et al. bestätigten die Erfolge mittels RTX ebenfalls (135, 138, 139) und Khan zeigte ebenso wie Jones et al. die effiziente RTX-Therapie bei c-ANCA-negativen Patienten (136). In der RAVE-Studie war RTX bei wiederkehrender GPA nach 6 Monaten gegenüber der Standardtherapie sogar überlegen und nach 12 Monaten zumindest nicht unterlegen (126). Ein Zusammenhang zwischen der Höhe der B-Zell-Zahl und der c-ANCA-Titer konnte nicht gefunden werden (125). Dafür stellte sich heraus, dass Patienten mit kürzlich erfolgtem Schub vor der ersten RTX-Gabe früher zu einem erneuten Schub neigten (126). Insgesamt soll RTX bei vaskulitischen Symptomen besser wirken als bei granulomatösen, insbesondere retroorbitalen Veränderungen (139). Dies konnte zuvor in der Fallstudie von Henes nicht gezeigt werden (133).

Auch wenn die Zulassung für ANCA-assoziierte Vaskulitiden bereits in den USA vorhanden war, so stand diese Entscheidung in der Europäischen Union zum Zeitpunkt unserer Studie noch aus. Nachdem 2013 RTX in Kombination mit GK für die GPA auch in Europa zugelassen wurde, wird aktuell eine kontrolliert, randomisierte Phase-III-Studie von Pariser Krankenhäusern ausgewertet (MAINtenance of Remission Using RITuximab in Systemic ANCA-associated Vasculitis = MAINRITSAN) und die Effektivität von RTX im Vergleich zu Azathioprin als Erhaltungstherapie bei GPA überprüft (84, 140).

Dosierung/Dosierungsintervalle

Laut Jones et al. hat die Dosierung von RTX keinen Einfluss auf die schubfreie Zeit (130). Zugelassen ist RTX für 4x375mg/m² Körperoberfläche in wöchentlichen Intervallen. Viele Patienten erhielten mehrere Zyklen RTX als Erhaltungstherapie oder zur erneuten Remissionsinduktion - mit Erfolg (130, 131). Anhand einer kleinen Gruppe

konnten Jones et al. zeigen, dass die prophylaktische Gabe von RTX für max. 3 Zyklen alle 6 Monate zu einer andauernden Remission führen kann.

Begleittherapien

In der Multicenter-Studie von Jones konnte keine Überlegenheit einer Weiterführung begleitender Immunsuppressiva plus RTX versus RTX alleine gezeigt werden (130). Patienten, bei denen die vorbestehende Immunsuppression aufgrund klinischer Verbesserung reduziert oder beendet werden konnte, hatten keinen Nachteil bezüglich der schubfreien Zeit gegenüber denjenigen, die ihre vorherige Therapie fortführten. Henes et al. schlugen vor, nach einer Remissionsinduktion mittels RTX Leflunomid als Erhaltungstherapie zu verabreichen. Dies habe bei Cyclophosphamid-refraktären Patienten eine lange schubfreie Zeit ermöglicht (133). Mansfield et al. wiederum gaben ihren Patienten bei renaler Beteiligung Cyclophosphamid niedrig dosiert parallel zu RTX, was zu einer 100%igen Remissionsrate führte (141).

1.7.3 Rituximab bei Sklerodermie-Polymyositis-Overlap-Syndrom

Zur Overlap-/Polymyositis gibt es mehrere Fallstudien und Fallberichte die vielversprechend sind und einen Nutzen der RTX-Therapie vermuten lassen (142-146). Erschwerend kommt hier allerdings hinzu, dass die Definition der Overlap-/Myositiden stark variieren kann (40, 147) bzw. die PM häufig fehlgedeutet werden kann (148).

Kürzlich wurde das Ergebnis einer kontrolliert, randomisierten Studie veröffentlicht, in welcher laut Studiendesign zwar nicht die Effektivität von RTX bewiesen werden konnte, in der jedoch 83% der therapierefraktären Patienten am Ende der Studienzeit von der RTX-Gabe profitierten (149). Der Zeitraum, in welchem die Studie RTX und Placebo vergleichen konnte, betrug lediglich 8 Wochen, was unter Umständen zu kurz sein könnte, um signifikante Unterschiede zu erkennen. Des Weiteren konnte ein GK-sparender Effekt von RTX gezeigt werden, auch wenn dies nicht primäres Ziel der Studie war (150).

Mahler et al. konnten anhand ihrer prospektiven Fallstudie an therapierefraktären Patienten zeigen, dass sich die CK signifikant reduzierte und die Muskelstärke erhöhte. Die Muskelschmerzen konnten durch RTX nicht positiv beeinflusst werden (151). Bei Mok et al. konnten 4 therapierefraktäre Patienten in einer prospektiven Studie nach der RTX-Gabe eine komplette oder Teilremission erlangen (145).

1.8 Ziel der Arbeit/Fragestellung

In dieser Arbeit wird retrospektiv eine Kohorte therapierefraktärer Patienten mit drei verschiedenen rheumatischen Erkrankungen betrachtet, die aufgrund der Krankheitsschwere und/oder Komplikationen RTX als (off-label-)Therapie erhalten haben. Ziel dieser Arbeit ist es zu klären, ob diese schwerkranken Patienten von der RTX-Gabe profitiert haben. Die bisherige Datenlage ist diesbezüglich nicht eindeutig, obwohl es bei allen drei Erkrankungen Hinweise für einen Nutzen von RTX, gerade bei therapierefraktären Patienten, gibt.

Wichtig ist uns auch die Klärung der Frage, ob bestimmte Patientengruppen mehr profitierten als andere und welche Effekte RTX im Einzelnen auf den klinischen und immunologischen Verlauf hatte. Des Weiteren wollen wir den Einfluss von Begleittherapien darlegen.

2. Patientenkollektiv und Methoden

2.1 Studiendesign

In dieser Studie wurden Daten von 21 Patienten retrospektiv analysiert (vor Ausschluss von Patienten waren es insgesamt 28 Patienten). Alle Patienten wurden am Universitätsklinikum Charité, Campus Mitte, rheumatologisch betreut. Die ärztliche Betreuung fand entweder stationär auf der rheumatologischen Station oder ambulant in der Hochschulambulanz des Hauses oder in der Abteilung für Neue Therapien statt.

Um an die Daten zu gelangen, wurden Arztbriefe und Laborergebnisse aus der Krankenhausdatenbank SAP, Akten der Poliklinik und archivierte Akten genutzt. Der Zeitraum der analysierten ärztlichen Untersuchungen erstreckt sich vom 10.02.2005 bis zum 21.06.2011.

Die Patientendaten wurden je Patient über einen Zeitraum von maximal 21 Monaten verfolgt, mindestens jedoch bis zum ersten Krankheits-Schub, zur Progression der Beschwerden nach der RTX-Gabe oder bis zur erneuten RTX-Gabe. Somit sind die Endpunkte erstens erneuter Schub oder Progression der Beschwerden, zweitens erneute RTX-Gabe und drittens Beendigung der Behandlung durch die Rheumatologie der Charité.

Über die Datenbank PubMed haben wir entsprechende Literatur zur Studienrecherche bezogen.

2.2 Rituximab-Applikation

Alle Patienten erhielten eine oder zwei RTX-Infusionen intravenös (i.v.) im Abstand von zwei Wochen mit entweder 500mg oder 1000mg RTX absolut pro Infusion und maximal 2000mg kumulativ. Als Prämedikation wurden verabreicht: Ranitidin i.v., Paracetamol 1g i.v., Prednisolol i.v. 100mg-250mg. In schweren Fällen wurde statt Prednisolon ein Urbasonbolus von 250mg oder 500mg i.v. verabreicht. Die RTX-Gabe fand entweder stationär oder ambulant in der Abteilung für Neue Therapien in der Klinik für Rheumatologie statt.

Produktinformationen von Roche:

RTX wurde als MabThera der Firma Roche verabreicht. Dieses ist in Konzentraten von 100mg RTX/10ml Lösung erhältlich. Infusionen können mit entsprechend vielen Lösungen hergestellt werden. Der Antikörper wird mittels Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt und durchläuft mehrere Prozeduren zur Virusentfernung vor der endgültigen Fertigstellung. Die Lösung ist klar und farblos und

beinhaltet außer RTX noch Natrium-Chlorid, Natrium-Citrat, Natrium-Hydroxid, Polysorbat 80, konzentrierte Salzsäure und Wasser für Injektionszwecke (152).

2.3 Patientenkollektiv und Ein-/Ausschlusskriterien

Untersucht wurden Patienten, die RTX erhalten hatten, da sie auf übliche Therapien nicht genügend ansprachen. Die Betroffenen waren an SLE, GPA oder Sklerodermie-Polymyositis-Overlap-Syndrom erkrankt. Der Follow-up Zeitraum sollte, wenn möglich, 12 Monate betragen, mindestens jedoch bis zum ersten Schub oder einer erneuten RTX-Gabe andauern. Die Wahl fiel auf die eben genannten drei Erkrankungen, da die behandelte Patientenkohorte für diese drei Krankheitsbilder am größten und damit am ehesten statistisch auswertbar ist.

Die RTX-Gabe durfte ausschließlich zur Behandlung der jeweiligen Autoimmunerkrankung und nicht aufgrund sonstiger Krankheiten (z.B. B-Zell-Lymphome) erfolgen.

Die Patientenkohorte gliederte sich wie folgt:

Tab. 3: Gliederung der Patientenkohorte; () = Anzahl der Patienten vor Ausschluss

Erkrankung	Anzahl der Patienten pro Krankheit	Anzahl der weiblichen Patienten	Anzahl der männlichen Patienten	Alter zum Zeitpunkt der RTX-Gabe von-bis in Jahren
SLE	13(17)	12(14)	1(3)	18-51
GPA	6	4	2	20-76
Overlap-PM	2(5)	2(3)	0(2)	29&43
Gesamt	21(28)	18(21)	3(7)	18-76

Gründe für den Ausschluss von Patienten waren: nicht genügend Daten (durch z.B. schlechte Compliance, weit entfernter Wohnort/kein Zugang zu Daten, zu wenig Labor/klinische Befunde), Stammzelltransplantation, Diagnose nicht gesichert (bei Polymyositis).

2.4 Anamnese/Diagnostik

Die Patienten wurden entweder stationär von einem Stationsarzt der Rheumatologie

untersucht, oder sie wurden in der rheumatologischen Sprechstunde bzw. der Abteilung für Neue Therapien ärztlich betreut. Die Laboruntersuchungen erfolgten stets durch dasselbe Labor der Charité. Die Parameter-Einheiten haben sich während des Untersuchungszeitraumes nicht geändert.

2.5 Untersuchte Parameter

Folgende Parameter wurden von allen Patienten erfasst:

- Alter zur RTX-Gabe
- Geschlecht
- Zeitpunkt der Diagnosestellung
- Vortherapien
- Begleitmedikation parallel zur RTX-Gabe und in den darauffolgenden Monaten
- Begleitende Glukokortikoid-Therapie
- Labor: C-reaktives Protein (CRP), Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG)
- Subjektives Befinden des Patienten im Verlauf, wenn angegeben

Die krankheitsspezifische Auswertung erfolgte laborchemisch und klinisch:

- Laborchemisch
 - SLE:
 - Labor für Krankheitsindizes im Blut: Leukozyten, Thrombozyten, Hämoglobingehalt, Creatinin, Immundiagnostik (C3/C4, ANA, Anti-dsDNA-Ak)
 - Urindiagnostik: Urin-Stix (Protein, Blut, Leukozyten, Nitrit), Sammelurin (Protein/Tag), Mittelstrahlurin (Sediment)
 - GPA
 - Blut: c-ANCA-Titer, Creatinin
 - PM
 - Blut: Creatinkinase (CK), muskelspezifische CK (CKMB), Myoglobin, Autoantikörper
- Klinisch
 - Krankheitsaktivitätsindizes für den SLE (SLEDAI & BILAG) und die GPA (BVAS). Für die PM war dies retrospektiv nicht möglich.

Krankheitsaktivitätsindizes und ihre Ermittlung

SLEDAI:

Der SLEDAI kann zu jedem Untersuchungszeitpunkt ermittelt werden und gibt Auskunft über die aktuelle Krankheitsaktivität des SLE (10). Es werden die in der Tabelle 4 im Anhang aufgeführten Kriterien auf ihr Vorhandensein in den letzten zehn Tagen überprüft und gegebenenfalls Punkte vergeben. Die ermittelten Punkte werden dann addiert. Zu beachten ist, dass metabolische, infektiöse oder Arzneimittel-induzierte Ursachen ausgeschlossen sein müssen (siehe Anhang Tab. 4).

BILAG:

Um den BILAG (13) zu ermitteln, werden die in Tabelle 5 im Anhang aufgeführten Organe bzw. Organsysteme der SLE-Patienten untersucht und je nach Klinik mit einem Buchstaben von A-E bewertet. „A“ bedeutet eine schwere Krankheitsausprägung, „B“ eine moderate Aktivität, „C“ zeigt eine milde Beteiligung an, „D“ beschreibt das Fehlen von Krankheitsaktivität in einem Organsystem, was zuvor noch betroffen war, und „E“ wird für bisher noch nicht in Mitleidenschaft gezogene Organe verwendet (siehe Anhang Tab. 5).

Es besteht die Möglichkeit jedem Organsystem, je nach Buchstabe, einen Punktwert zuzuordnen, um den Gesamt-Punktwert von aufeinanderfolgenden Untersuchungen zu vergleichen: A=9, B=3, C=1, D=0, E=0 (153)

BVAS:

Der BVAS wurde für die GPA-Patienten mit Hilfe eines im Internet vorhandenen Kalkulators ermittelt (154). Von Interesse waren folgende Organe/Organsysteme:

Allgemeinbefinden (Arthralgien, Gewichtsverlust, Fieber), Haut (vaskulitische Effloreszenzen), Schleimhäute/Augen (Ulzera, Entzündungen, Visusverlust/-Einschränkungen), Abdomen (blutige Durchfälle, Bauchschmerzen, Peritonitis), Thorax (Einschränkung der Lungenfunktion, radiologische Veränderungen, Pleuritis), Kardiovaskuläres System (betreffend Herzklappen/-muskel, Perikard, Angina Pectoris, Herzversagen), Hals-Nasen-Ohren-Bereich (Sinusitis, blutiger Schnupfen, Granulome, Stenosen, Taubheit), Niere (Hypertonus, Proteinurie, Creatinin), Nervensystem (Kopfschmerzen, Nervenaffektionen, Meningitis, Verwirrtheit).

2.6 Beurteilung der Effektivität von Rituximab und des klinischen Verlaufs der Patienten

Systemischer Lupus Erythematodes

Wir haben uns für den SLEDAI und den BILAG entschieden, um die Krankheitsaktivität der Patienten zu ermitteln und zu vergleichen, da deren Verlässlichkeit bereits in vorangegangenen Studien nachgewiesen wurde (75, 98, 106, 155, 156). Zudem passen diese beiden Indizes gut zu den Gegebenheiten der Studie. Beispielsweise wurde bei manchen Patienten der SLEDAI routinemäßig ermittelt.

Um den Therapieerfolg einschätzen zu können, haben wir uns am SLE Responder Index (SRI) orientiert, der auch in der Belimumab-Studie von Furie et. al. verwendet wurde (157). Wir haben die Patienten in Responder (gleichzusetzen mit Ansprechen auf die Therapie im Sinne einer Verbesserung der Symptomatik) und Non-Responder eingeteilt. Patienten wurden als Responder deklariert, wenn der SLEDAI innerhalb der ersten sechs Monate oder bei der nächsten Untersuchung im Vergleich zum Ausgangswert um vier Punkte nach der RTX-Gabe gesunken war. Zu jedem Untersuchungszeitpunkt wurden der SLEDAI und der BILAG ermittelt. Diese Indizes bestimmten, ob der Patient den Status Responder behielt oder ob eine Krankheitsprogression eingetreten war. Letzteres stellte einen der Endpunkte der Studie dar.

Die Krankheitsprogression war definiert als:

- 1.) eine Steigerung des SLEDAI um vier Punkte im Vergleich zum vorherigen Untersuchungszeitpunkt unabhängig vom Ausgangswert.
- 2.) eine im Vergleich zur Voruntersuchung neue Kennzeichnung eines Organ/systems im BILAG mit einem „A“ oder insgesamt zweier Organ/-systeme mit einem „B“.

Die unterschiedlichen Grade des Therapieerfolges der Responder wurden wie folgt unterteilt (bezieht sich auf den schubfreien Zeitraum nach der RTX-Gabe):

- 1.) Komplette Remission: SLEDAI-Wert kleiner als 3 und im BILAG keine Organbeteiligung, die als „A“, „B“ oder „C“ gewertet wurde
- 2.) Teilremission: im BILAG keine Organbeteiligung, die mit „A“ oder „B“ gewertet wurde

Laut Tanaka et al. wäre auch eine alternative Einteilungsmöglichkeit des Ansprechens möglich gewesen, bei welcher ein starkes Ansprechen durch die Abwesenheit von

BILAG A und B gekennzeichnet ist und ein schwaches Ansprechen durch max. 1 BILAG B oder besser (158).

Da die behandelten Patienten schwerwiegende Krankheitsbilder aufwiesen, ist auch die Zeit bis zum nächsten Schub von Bedeutung, unabhängig davon, ob sie eine komplette bzw. Teilremission erreicht haben oder nicht.

Um den klinischen Verlauf anhand der Schwere der Organbeteiligung grafisch dazustellen, haben wir jeder BILAG-Ausprägung einen Punktwert (P) zugeordnet: A=9, B=3, C=1, D=0, E=0 (159). Die kumulative Punktzahl kann in folgenden Bereichen Aufschluss über die Auswirkung auf die Organbeteiligung geben:

- Kumulativwert pro Patient und Zeitpunkt
- Durchschnittswert für das Patientenkollektiv pro Zeitpunkt
- Veränderung in einzelnen Organsystemen für alle Patienten je Zeitpunkt

Granulomatose mit Polyangiitis

Für die Beurteilung der Effektivität einer Therapie mit RTX dienten uns bei der GPA sowohl der BVAS als auch der Titer der c-ANCA und der Bedarf an begleitend eingenommenen Glukokortikoiden. Ebenfalls von Bedeutung war der Verlauf radiologischer Veränderungen. Als Ansprechen auf RTX wurde eine Reduktion und als Schub eine Zunahme des BVAS-Gesamtpunktwertes gewertet.

Zusätzlich war die Anzahl der Symptome in der Gruppe der GPA-Patienten im Verlauf von Interesse.

Sklerodermie-Polymyositis-Overlap-Syndrom

Aufgrund der geringen Patientenzahlen haben wir uns an der Persistenz oder Regredienz entsprechender Labormarker orientiert, um Effekte beurteilen zu können. Ebenso informativ ist der Bedarf der Begleitmedikation im Verlauf.

Krankheitsaktivitätsindizes und sonstige Scores zur Einschätzung des Therapieerfolges für die PM sind aufgrund der Notwendigkeit zusätzlicher Untersuchungen und der Einschätzung unterschiedlicher Schweregrade der Symptomatik retrospektiv nicht einwandfrei ermittelbar.

2.7 Statistische Auswertung/Software

Die Daten wurden anonymisiert und der Verlauf der Parameter wurde mit der Software Numbers und Graph-Pad Prism 5 erfasst und grafisch dargestellt. Statistisch wurden die Daten zusätzlich mit Hilfe der Software Graph Pad Prism 5 und SPSS21 ausgewertet.

Da die Daten retrospektiv erhoben wurden, ergaben sich unterschiedliche Untersuchungszeitpunkte nach der RTX-Applikation. Wir haben im Zweifelsfall nearest-to-timepoint-Daten verwendet und vorhandene Datenlücken wie folgt gewertet:

Für die Gruppenauswertung wurden nur die ersten 12 Monate betrachtet, da für den darauffolgenden Zeitraum nicht genügend Daten vorhanden waren. Gab es zwischen zwei Zeitpunkten keinen Wert, so sind wir entweder von Wertpersistenz ausgegangen (z.B. Begleittherapie) oder haben einen linearen Verlauf angenommen. Aufgrund der geringen Fallzahl haben wir uns auf deskriptive Statistik und Tests für nicht-normalverteilte Daten auf Ordinal- bzw. Nominaldatenniveau für kleine Gruppengrößen beschränkt: Wilcoxon-Test, Mann-Whitney-Test und Spearman-Rho-Test.

3. Ergebnisse

Bei einigen Patienten, die an SLE, GPA oder Overlap-Polymyositis erkrankt sind, reicht die konventionelle Therapie mit Glukokortikoiden und Immunsuppressiva oft nicht aus, um das Krankheitsgeschehen zu kontrollieren. Deshalb wurden die hier ausgewerteten therapieresistenten Patienten zusätzlich oder alternativ mit RTX behandelt.

Die Wirksamkeit dieser Behandlung wurde retrospektiv bei Patienten mit Systemischem Lupus Erythematoses, Granulomatose mit Polyangiitis und Sklerodermie-Polymyositis-Overlap-Syndrom ausgewertet. Zum Zeitpunkt der RTX-Gabe war RTX noch nicht für die GPA zugelassen.

Ob RTX bei unserem Patientenkollektiv wirksam war und ob bestimmte Patienten besonders gut auf RTX angesprochen haben, haben wir im Folgenden ausgewertet.

3.1 Rituximab-Therapie bei Systemischem Lupus Erythematoses

Nach Ausschluss von vier Patienten, welche aufgrund unzureichender Daten bzw. unpassender RTX-Indikation (B-Zell-Lymphom) nicht in die Gruppe der SLE-Patienten aufgenommen werden konnten, blieben 13 SLE-Patienten zur Analyse. Diese erhielten aufgrund der hohen und durch Standardtherapeutika nicht kontrollierbaren Krankheitsaktivität RTX als off-label Therapie.

3.1.1 Das Patientenkollektiv der SLE-Patienten

Tabelle 6 zeigt die Patientencharakteristika. Von den 13 Patienten waren 12 weiblich und einer männlich. Die Erkrankungsdauer bis zur RTX-Gabe betrug im Durchschnitt 7,5 Jahre und das Alter bei Erstdiagnose lag bei durchschnittlich 24,5 Jahren.

Der Beobachtungszeitraum betrug durchschnittlich 16 Monate und dauerte mindestens bis zum ersten Schub der Erkrankung und längstens bis zum Ende der Betreuung des Patienten durch die Rheumatologie der Charité.

Alle Patienten erhielten vor der RTX-Gabe bereits andere immunmodulierende Therapien. Darunter waren in abnehmender Häufigkeit: Cyclophosphamid (CYC n=10), Hydroxychloroquin (HCQ, n=6), Azathioprin (AZA, n=4), Methotrexat (MTX, n=4), Mycophenolatmofetil (MMF, 4x), Chlorambucil (CHL, n=1), Ciclosporin (CiA, n=1), Plasmapherese (PPA, n=1), Immunablation gefolgt von autologer Stammzelltransplantation (ASCT, 1x).

Die Indikationen wurden aufgrund der schweren (Multi-)Organbeteiligung gestellt, wobei folgende Organe, teilweise auch gleichzeitig, betroffen waren: Niere (N, n=10), Gefäße

(Vaskulitis, V, n=6), hämatopoetisches System (Hp, n=5), Kardiorespiratorisches System (KR, n=4). Bei 2 Patientinnen war die Therapieintensivierung aufgrund einer Multiorganbeteiligung indiziert.

Tab. 6: Patientencharakteristika

J=Jahre, M=Monate, mg=Milligramm, MMF=Mycophenolatmofetil; CYC=Cyclophosphamid; AZA=Azathioprin; HCQ=Hydroxychloroquin; MTX=Methotrexat; CiA=Ciclosporin; Chorambucil= CHL; PPA=Plasmapherese; ASCT=autologe Stammzelltransplantation; N=renale Beteiligung; V=Vaskulitis; H=Hämatopoetisches System; MSB=Multisystembeteiligung; KR=Kardiorespiratorische Beteiligung

Patienten	Ge- schlecht	Alter (Jahre)	Beob- achtungs- zeitraum (Monate)	Vorherige Therapien	Indikation für RTX	RTX- Menge gesamt (mg)	CYC parallel/ 12 Wo vor RTX	Unver- träglich- keits- reaktion nach RTX
SLE 1	weiblich	35	20	MMF, CYC, AZA	N, V, Hp	1x1000	nein	nein
SLE 2	weiblich	35	12	MMF, CYC	N	2x1000	nein	nein
SLE 3	weiblich	24	12	AZA, HCQ, MTX	MSB	1x500	ja	ja, schwer
SLE 4	weiblich	29	17	AZA	V	2x500	nein	ja
SLE 6	weiblich	51	30	CYC, HCQ, MTX, CiA, CHL	V	2x1000	nein	nein
SLE 7	weiblich	42	14	CYC, MTX	V, Hp, N	1x500	ja	ja
SLE 9	weiblich	32	18	CYC, HCQ	N, H	2x1000	ja	nein
SLE 10	weiblich	20	12	MMF, CYC, AZA, MTX, PPA	MSB	1x500 1x100	nein	ja
SLE 11	weiblich	18	18	CYC	N, V	2x1000	ja	Neutropenie
SLE 12	weiblich	37	19	MMF, CYC, HCQ	N, V	2x1000	nein	nein
SLE 13	männlich	21	11	CYC, HCQ	N	2x1000	ja	nein
SLE 14	weiblich	33	13	CYC, HCQ	KR, Hp	2x1000	ja	nein
SLE 15	weiblich	40	12	ASCT	N, KR, Hp	2x1000	nein	nein

In der Regel erhielten die Patienten 2x1000mg RTX in 14-tägigem Abstand.

Die Gesamtmenge an verabreichtem RTX variierte zwischen 500mg und 2000mg.

6 der 13 Patienten erhielten parallel zu RTX auch Cyclophosphamid i.v. Alle Patienten durften ihre bisherige Basistherapie, sofern sie noch notwendig war, weiterführen. Bei 8 Patienten wurde die immunmodulierende Therapie (HCQ, MMF, intravenöse Immunglobuline, AZA) fortgeführt. Außerdem nahmen alle Patienten Glukokortikoide als Begleitmedikation ein.

3.1.2 Verträglichkeit von Rituximab bei den SLE-Patienten

4 Patientinnen erlitten eine Unverträglichkeitsreaktion, wobei bei drei Patientinnen die angestrebte Gesamtmenge an RTX aus Sicherheitsgründen nicht erreicht werden konnte (siehe Tabelle 6). Eine Patientin (SLE 3) entwickelte 2 Tage nach der RTX-Applikation eine hämorrhagische Alveolitis mutmaßlich aufgrund einer Überreaktion auf RTX und musste intensivmedizinisch versorgt werden. Alle 4 betroffenen Patientinnen erholten sich vollständig und ohne Residuen. Eine weitere Patientin (SLE 11)

entwickelte eine vorübergehende Neutropenie von 1,97/nl (stationär erstmalig detektiert 18 Tage nach der ersten RTX-Infusion, laut Akte ambulant bereits bestehend vor erneuter Aufnahme), ohne opportunistische Infektionen. Die ambulanten Laborwerte waren nicht verfügbar.

3.1.3 Die Mehrheit der SLE-Patienten profitierte von der Rituximab-Gabe

Der SLE-Aktivitätsindex SLEDAI hatte vor der RTX-Gabe einen Median von 18 Punkten, was einer im Durchschnitt hohen Krankheitsaktivität entsprach (siehe Tabelle 7). Nach der RTX-Gabe sank der SLEDAI auf ein durchschnittliches Minimum von 4 Punkten. Das Minimum im SLEDAI wurde von allen Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten erreicht. Lediglich bei der Patientin SLE 10 hatte die RTX-Gabe keinen positiven Einfluss, so dass sie als einzige als Non-Responder gewertet wurde. Responder waren alle Patienten, die nach der RTX-Gabe eine SLEDAI-Reduktion um mindestens 4 Punkte im SLEDAI erreicht hatten. Somit konnten die restlichen 12 Patienten als Responder gewertet werden. Den Status „Responder“ behielt ein Patient solange, bis eine erneute Steigerung des SLEDAI um 4 Punkte auftrat (ohne Labor für Anti-dsDNA-Ak/C3/C4) oder aber im BILAG ein Organsystem mit einem „A“ bzw. mehr als eines mit einem „B“ bewertet werden musste (157).

Tab. 7: Zusammenfassung der klinischen Veränderungen nach der RTX-Gabe; P=Punkte, M=Monate

Patienten	SLEDAI vor RTX (P)	SLEDAI nach RTX (P)	BILAG vor RTX (P)	BILAG nach RTX (P)	Res-ponder (ja/nein)	Schub-freie Zeit (M)	Komplette Remission nach x Monaten	Teil-remission nach x Monaten	Ver-schlech-terung nach x Monaten
SLE 1	22	2	30	5	ja	10			
SLE 2	22	5	13	4	ja	7			
SLE 3	25	6	22	6	ja	7			
SLE 4	16	6	8	3	ja	17			
SLE 6	18	4	6	2	ja	15		10	
SLE 7	18	2	9	2	ja	12		3	
SLE 9	16	10	13	8	ja	4			
SLE 10	4	/	2	41	nein	4			4
SLE 11	20	2	18	0	ja	19	9		
SLE 12	12	4	6	1	ja	16		1	
SLE 13	12	5	5	3	ja	11			
SLE 14	5	0	7	1	ja	13		5	
SLE 15	18	8	32	5	ja	7			

Anmerkung: Patientin SLE 7 wies zu den meisten Untersuchungszeitpunkten eine infektiöse Zystitis mit positivem Bakteriennachweis auf, wodurch die Urinuntersuchungen nicht für die Krankheitsaktivitätsindizes gewertet werden konnten. Eine renale Beteiligung war initial nicht vorhanden.

Die klinischen Verläufe nach der RTX-Gabe wurden wie folgt kategorisiert (modifiziert nach Merrill et al. und Tanaka et al. (97, 158))

- Eine komplette Remission wurde von einer Patientin erreicht, bei welcher neun Monate nach RTX keinem Organsystem ein A, B oder C im BILAG zugeordnet werden musste und zugleich im SLEDAI-Score ein Wert von kleiner/gleich 2 (ohne Labor gleich 0) erreicht wurde.
- Als Teilremission wurde das Erreichen eines A- und B-freien BILAG-Indexes bezeichnet. Diese wurde von 4 Patienten nach 1, 3, 5 und 10 Monaten erreicht (SLE 6, SLE 7, SLE 12, SLE 14).
- Die restlichen 7 Responder erzielten zwar keine Remission im Sinne der Definition, jedoch reduzierte sich die Krankheitsaktivität. Dies führte somit zu einer Verbesserung ihres BILAG-Wertes in Form eines Wechsels von A zu B, von B zu C und von C zu D in einem oder mehreren Organsystemen. Jedoch war zu jedem Zeitpunkt mindestens noch ein B vorhanden. Diese Minderung der Organbeteiligung fand bei 6 Patienten je zur Hälfte nach 1 bzw. nach 2 Monaten und bei 1 Patienten nach 7 Monaten statt.
- Die Patientin, welche als einzige nicht zu den Respondern gehörte, verschlechterte sich im BILAG und erlitt ein Multiorganversagen 4 Monate nach der RTX-Gabe und musste intensivmedizinisch behandelt werden. Dabei war besonders die gastrointestinale Beteiligung schwerwiegend und wurde nach operativen Maßnahmen durch eine Anastomoseninsuffizienz mit folgender Sepsis verkompliziert. Zu diesem Zeitpunkt hatte die Patientin keine nachweisbaren CD 19-positiven B-Zellen. 8 Monate nach der RTX-Gabe bestand bei dieser Patientin nur noch eine geringe klinische Aktivität, welche noch weitere 4 Monate bestehen blieb. Diese Patientin gehörte zu den 4 Patienten, welche eine Unverträglichkeitsreaktion aufwiesen. Sie erhielt deshalb auch nur insgesamt 600mg RTX, da während der zweiten RTX-Applikation eine schwere Unverträglichkeitsreaktion auftrat.

Der Median bis zum ersten Schub bei den Respondern lag nach der RTX-Gabe bei 11,5 Monaten. Bei zwei der zwölf Responder (SLE 4, SLE 14) endete der Beobachtungszeitraum vor der erneuten Krankheitsprogression. Ein weiterer Responder (SLE 2) erhielt aufgrund einer Erholung der BZ-Zahl bei zuvor schwerem Verlauf einen erneuten RTX-Zyklus bei wieder aufgetretenen Arthralgien.

Eine alternative Einteilung des Ansprechens auf die RTX-Gabe, welche jedoch nur für solche Patienten mit initial mindestens zwei BILAG B oder einem BILAG A angewandt werden kann, ergibt sich nach Merrill et al. und Tanaka et al. (97, 158):

Starkes Ansprechen: maximal ein BILAG C oder besser

Schwaches Ansprechen: maximal ein BILAG B oder besser

Nach dieser Definition hätten von 9 in Frage kommenden Patienten 3 Patienten stark und 5 Patienten schwach auf RTX angesprochen.

Die folgenden Abbildungen zeigen den Median der schubfreien Zeit (Abb. 3) und die Abnahme der Anzahl der Responder im Verlauf nach der RTX-Gabe (Abb. 4).

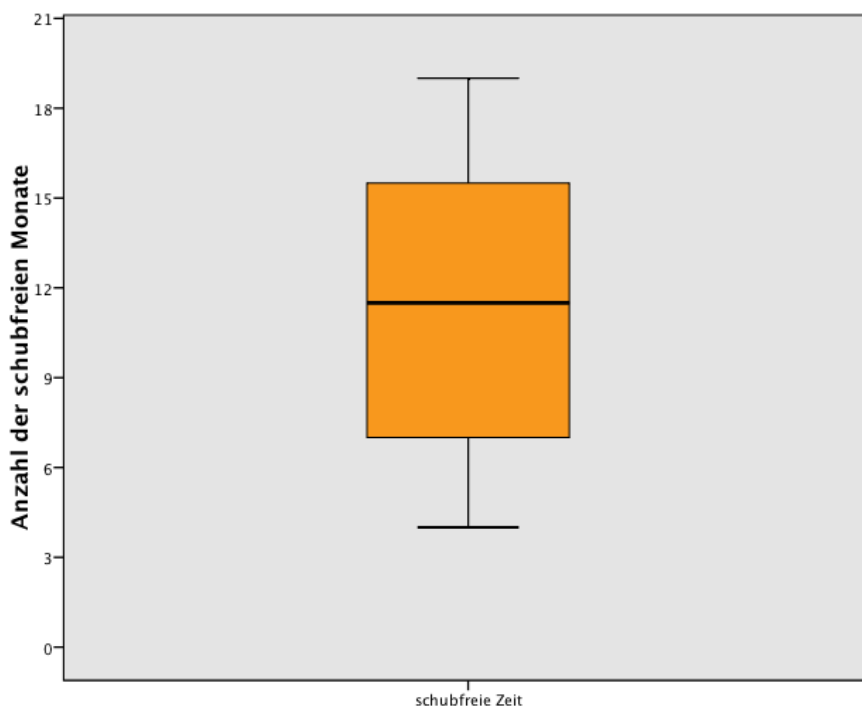


Abb. 3: Median der schubfreien Zeit

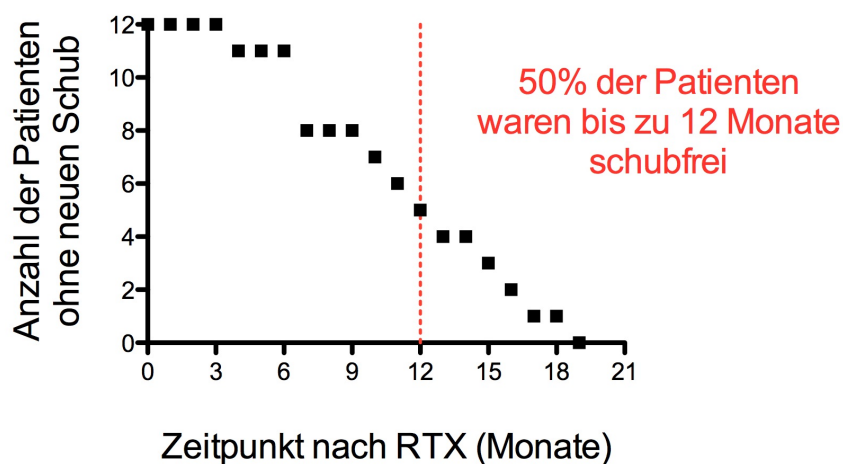


Abb. 4: Abnahme der Anzahl der Responder im Verlauf

Wir haben die Schwere der Krankheitsprogression in drei Kategorien unterteilt (modifiziert nach Merrill et al. (97)):

- schwer (ein neues BILAG A oder mehr als zwei neue BILAG B),
- leicht (zwei neue BILAG B) und
- Schub aufgrund einer SLEDAI-Steigerung um mindestens vier Punkte.

Einen schweren Schub erlitten demnach 5 Patienten, einen leichten Schub 2 Patienten, und 3 Patienten hatten einen Schub, der durch eine SLEDAI-Steigerung charakterisiert wurde.

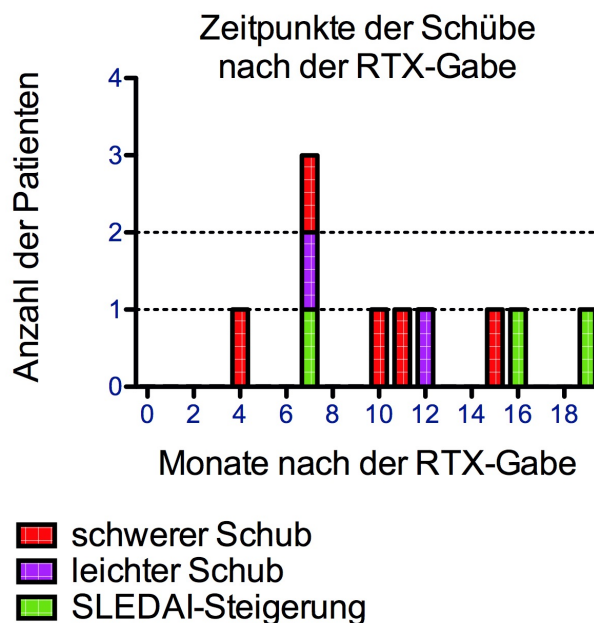


Abb. 5: Zeitpunkte der schweren/leichten Schübe und der SLEDAI-Steigerung

3.1.4 Veränderungen der klinischen Aktivitätsindizes, laborchemischen Serologie/Immunologie und des Bedarfs an Glukokortikoiden nach der Rituximab-Gabe

Um den Verlauf der verschiedenen Parameter zu beschreiben, betrachteten wir jeweils den Median und die Spannweite bzw. den Interperzentilenabstand innerhalb der Erkrankungsgruppe zu den Zeitpunkten t=0 (entspricht dem Ausgangswert) t=3 Monate (t3) und t=6 Monate (t6) nach RTX. Vorhandene Unterschiede haben wir mittels Wilcoxon-Rangsummentest auf ihre Signifikanz überprüft, wobei wir die Werte vor RTX paarweise mit den Werten entweder 3 Monate oder 6 Monate nach RTX verglichen. Der Wilcoxon-Test ist für nicht normalverteilte Daten und Daten auf Ordinalniveau geeignet.

3.1.4 a Abfall der SLEDAI-Punktwerte (inkl. Immunologie) nach der Rituximab-Gabe

Der Median der SLEDAI-Werte lag vor der RTX-Gabe bei 18 Punkten. Nach 3 bzw. 6 Monaten lag er bei 8 bzw. 6 Punkten.

Tab.8.: Median, Spannweite und Perzentilen der Verteilung der SLEDAI-Werte in Punkten nach der RTX-Gabe

	Index SLEDAI gesamt t0	Index SLEDAI gesamt t3	Index SLEDAI gesamt t6
Mittelwert	17,50	9,42	6,64
Median	18,00	8,00	6,00
Minimum	5	2,00	,00
Maximum	25	18,00	13,00
Perzentile			
25	16,00	6,00	5,00
50	18,00	8,00	6,00
75	21,50	14,00	8,00

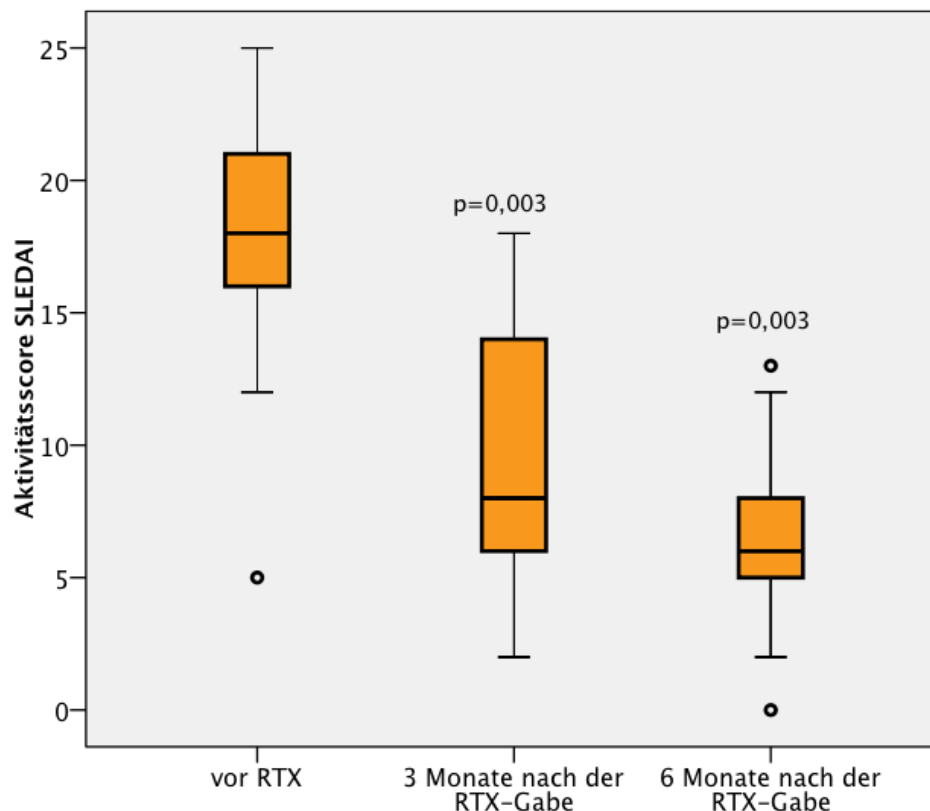


Abb. 6: Veränderungen der SLEDAI-Werte in Punkten nach der RTX-Gabe; „p“ gibt die zweiseitigen Signifikanzniveaus in Bezug auf den Median vor der RTX-Gabe an. Die Kreise geben Ausreißer an; Innerhalb der Balken finden sich die Perzentilen der Tabelle 8 (Minimum-25-50-75-Maximum).
x-Achse=Zeitpunkte; y-Achse=SLEDAI-Werte in Punkten

Dies ist jeweils eine signifikante Reduktion der Krankheitsaktivität, so dass vermutet werden kann, dass die RTX-Gabe eine Reduktion der Krankheitsaktivität hervorgerufen hat. Entsprechend der mittlere Punktwert vor der RTX-Gabe noch einer hohen Krankheitsaktivität, so spiegelte er nach 3 und 6 Monaten eine niedrige mittlere

Krankheitsaktivität wider. Unabhängig vom Zeitpunkt nach der RTX-Gabe erreichten die Responder im Mittel einen minimalen SLEDAI-Wert von 4,5 Punkten, was ebenfalls einer hoch signifikant niedrigeren Krankheitsaktivität entsprach.

3.1.4b Zwei Drittel der SLE-Patienten erreichten eine klinische Remission gemessen am SLEDAI – ohne serologische Marker

Betrachtet man nun ausschließlich die klinische Aktivität des SLEDAI und lässt die immunologischen Parameter außer Acht, was einer maximalen Punktreduktion von 6 Punkten entsprechen kann, so ergibt sich folgendes Ergebnis:

Der anfängliche mittlere Punktwert von 14, was einer hohen klinischen Aktivität entspricht, sinkt nach 3 bzw. 6 Monaten auf 6 bzw. 3 Punkte im Mittel im Vergleich zu 8 bzw. 6 Punkten inklusive Labor.

Das Minimum aller lag bei 0 im Median. 58% der Patienten erreichten im SLEDAI eine klinische Remission mit einem SLEDAI von 0 Punkten und 66% erreichten einen SLEDAI von max. 1 Punkt. Somit waren diese Patienten nach der RTX-Gabe im Verlauf zu unterschiedlichen Zeitpunkten klinisch inaktiv, bevor eine erneute Krankheitsprogression auftrat.

Tab. 9: Median, Spannweite und Perzentilen der Verteilung der SLEDAI-Werte in Punkten ohne Immunologie nach der RTX-Gabe

	Vor RTX	Nach 3 Monaten	Nach 6 Monaten	Minimum unterschiedlichen Zeitpunkten erreicht) (zu
Mittelwert	13,17	6,42	3,45	1,58
Median	14,00	6,00	3,00	,00
Minimum	4	0	0	0
Maximum	20	14	8	8
Perzentile 25	9,00	1,50	2,00	,00
Perzentile 50	14,00	6,00	3,00	,00
Perzentile 75	16,00	11,75	4,00	3,50

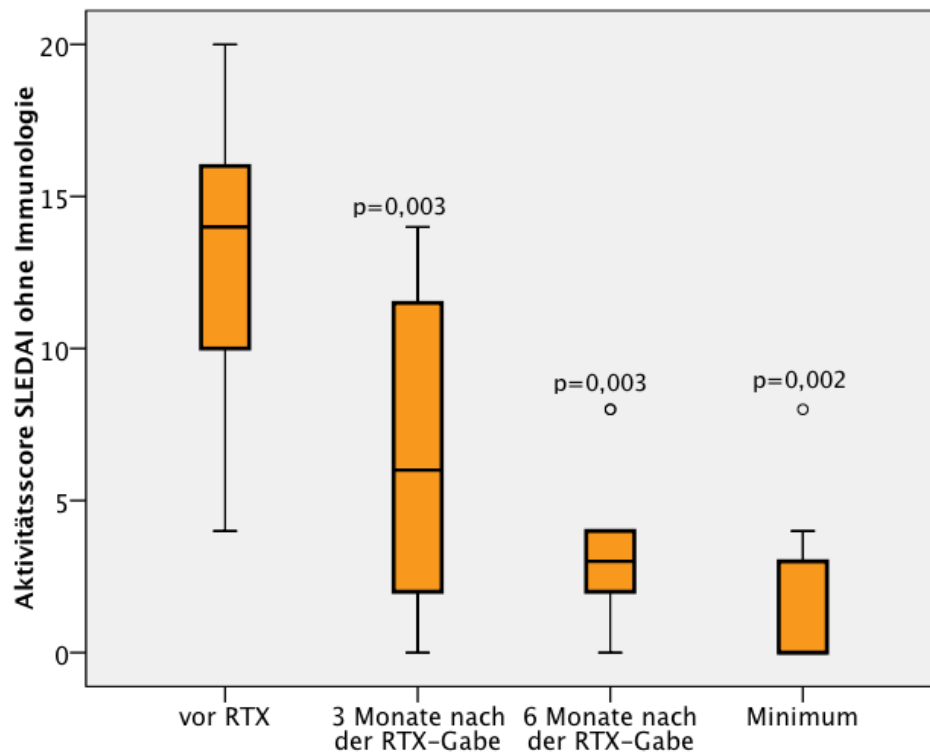


Abb. 7: Veränderungen des SLEDAIs ohne Immunologie 3 bzw. 6 Monate nach der RTX-Gabe; „p“ gibt die Signifikanzniveaus im Bezug auf den Median vor der RTX-Gabe an. Die Kreise entsprechen erneut Wert-Ausreißern. x-Achse=Zeitpunkte; y-Achse=Punktwerte des SLEDAI-Scores

3.1.4c Veränderungen der klinischen Krankheitsaktivität nach der Rituximab-Gabe gemessen am BILAG

Der anfängliche Median des BILAGs betrug vor der RTX-Gabe in Punkten umgerechnet 11 Punkte. Nach 3 bzw. 6 Monaten lag er bei jeweils 5 Punkten. Der Median der individuellen Minima lag bei 3 Punkten.

Tab.10: Median, Spannweite und Perzentilen der Verteilung der BILAG-Werte in Punkten nach der RTX-Gabe

	Vor RTX	3 Monate nach der RTX-Gabe	6 Monate nach der RTX-Gabe	Minimum (wurde zu unterschiedlichen Zeitpunkten erreicht)
Mittelwert	13,83	6,33	5,18	3,25
Median	11,00	5,00	5,00	3,00
Minimum	5	2	2	0
Maximum	32	19	11	8
Perzentile 25	6,25	4,00	3,00	1,25
Perzentile 50	11,00	5,00	5,00	3,00
Perzentile 75	20,25	7,75	7,00	4,75

Diese Veränderungen sind ebenfalls im Wilcoxon-Test stark signifikant.

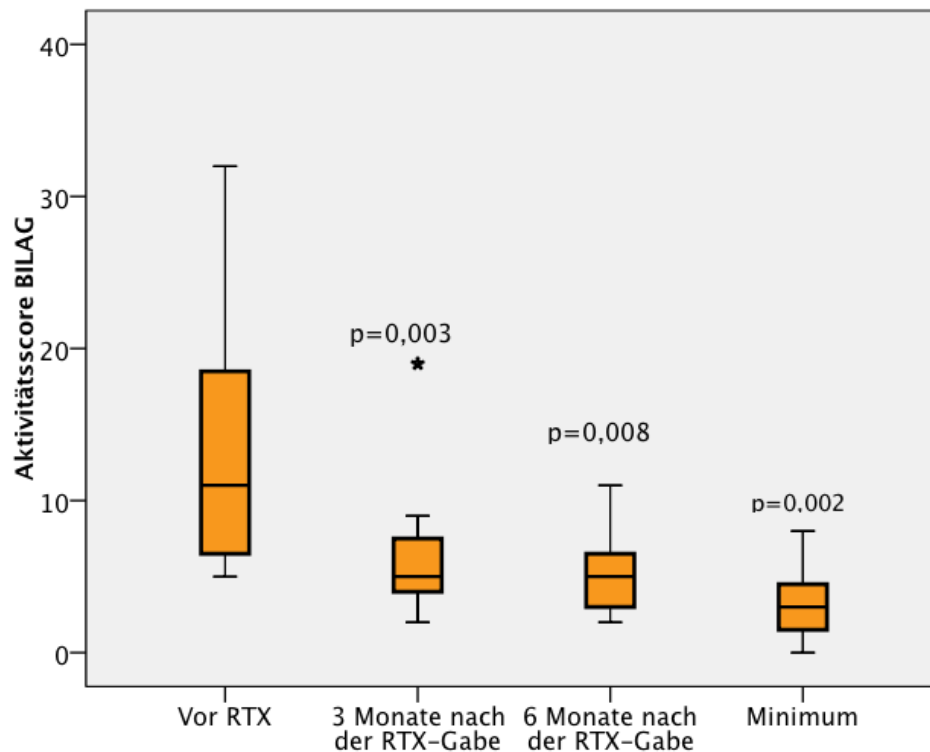


Abb. 8: Veränderungen der Perzentilen des BILAGs 3 bzw. 6 Monate nach der RTX-Gabe und des Minimums aller; „p“ gibt die zweiseitigen Signifikanzniveaus in Bezug auf den Median vor der RTX-Gabe an. Das Sternchen gibt einen Wertausreißer an. x-Achse=Zeitpunkte; y-Achse=BILAG-Werte in Punkten

3.1.4d Veränderungen der Krankheitsaktivität der einzelnen Organsysteme im BILAG

Betrachtet man die kumulativen Punkte der einzelnen Organsysteme in Prozent vom Ausgangswert aller Patienten zu den Zeitpunkten vor RTX und 3 bzw. 6 Monate nach RTX, so erkennt man den unterschiedlichen Einfluss von RTX auf die jeweiligen Organe/Organsysteme.

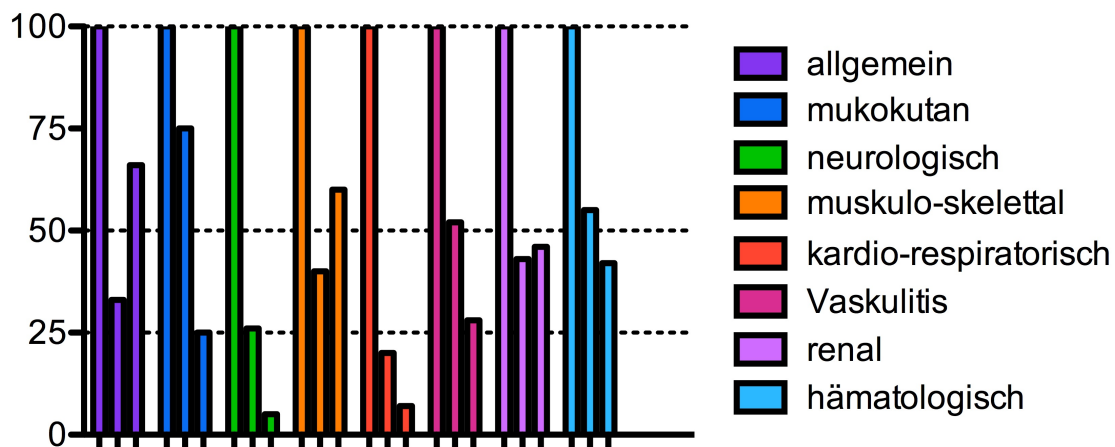


Abb. 9: Veränderungen der BILAG-Punktwerte je Organsystem in Prozent vom Ausgangswert vor der RTX-Gabe; x-Achse=Zeitpunkte (vor RTX, 3 Monate nach RTX, 6 Monate nach RTX) gebündelt je Organsystem; y-Achse: Prozentwerte der BILAG-Punkte je Organsystem

Die Krankheitsaktivität nahm in allen Organsystemen ab. Bis auf das muskuloskelettale System und das Allgemeinbefinden erreichten alle betrachteten Organsysteme eine Reduktion von über 50% des BILAG-Ausgangswertes nach 6 Monaten.

Folgende drei Organsysteme machten den größten Anteil an der Krankheitsaktivität aller Patienten aus: Gefäße (vaskulär), hämatologisches System, Niere (renal).

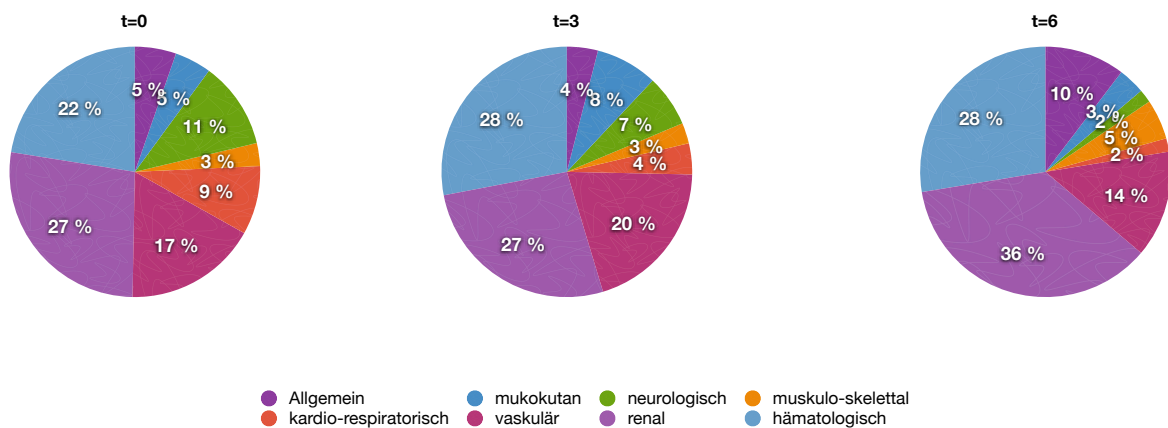


Abb. 10: Veränderungen der Anteile der verschiedenen Organsysteme am Gesamtpunktwert des BILAG im Verlauf nach der RTX-Gabe; t=0 steht für den Ausgangswert; t=3 bzw. t=6 stehen für die Zeitpunkte 3 bzw. 6 Monate nach der RTX-Gabe.

3.1.4e Signifikanter Anstieg des Komplements C3 unter der Rituximab-Therapie

Vor der RTX-Gabe lag der Median der C3-Werte bei 72,5 mg/dl. Nach 3 bzw. 6 Monaten lag er bei 84,8 bzw. 84,75 mg/dl. Auch wenn diese Werte noch unterhalb der Norm von 90 mg/dl lagen, so entsprach dies einer Steigerung um knapp 17% des Ausgangswertes und somit einer signifikanten Verbesserung mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05.

Tab. 11: Median, Spannweite und Perzentilen der Verteilung der Werte des Verlaufs des Komplements nach der RTX-Gabe in mg/dl

	Komplement C3 t0	Komplement C3 t3	Komplement C3 t6
Median	72,50	84,80	84,75
Spannweite	101,00	72,00	84,00
Minimum	30,00	47,00	43,00
Maximum	131,00	119,00	127,00
Perzentile 25	51,00	71,90	72,48
Perzentile 50	72,50	84,80	84,75
Perzentile 75	81,00	94,13	110,13

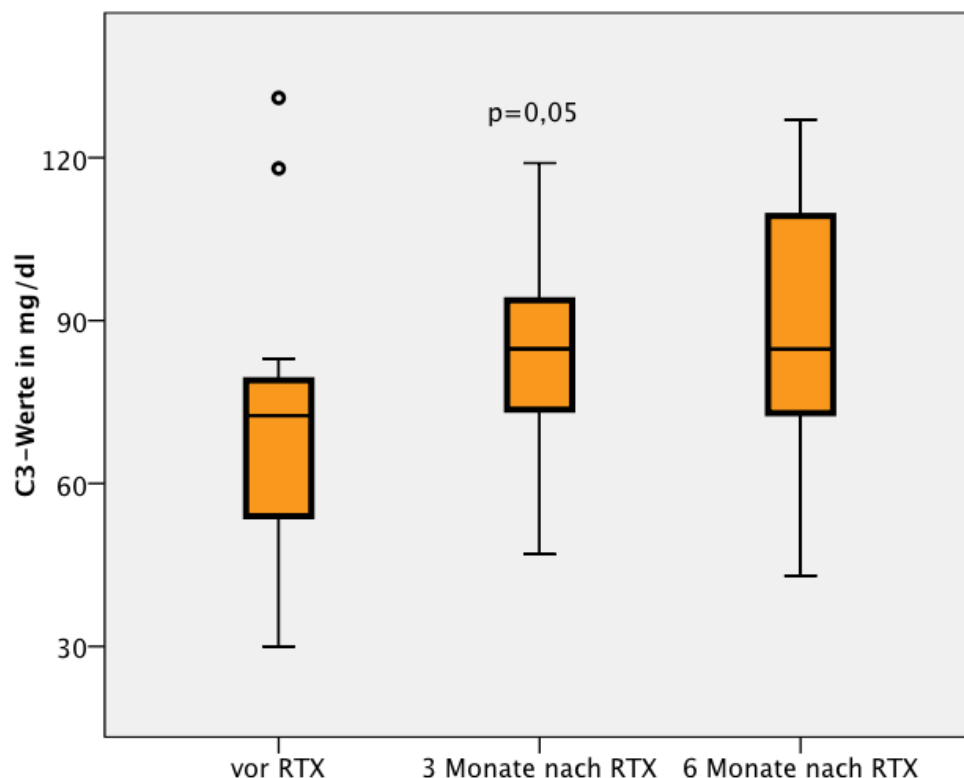


Abb. 11: Veränderung der Perzentilen des Komplements C3 nach der RTX-Gabe; „p“ gibt das zweiseitige Signifikanzniveau in Bezug auf den Median vor der RTX-Gabe an. Die Kreise stehen für Wert-Ausreißer, x-Achse=Zeitpunkte; y-Achse=C3-Werte in mg/dl

3.1.4f Abnahme der Anti-dsDNA-Antikörper-Titer nach der Rituximab-Gabe

Vor der RTX-Gabe lag der Median der Titer für die Anti-dsDNA-Antikörper bei 125,5 U/l. Nach 3 bzw. 6 Monaten lag er bei 67,9 bzw. 88,5 U/l.

Tab. 12: Median, Spannweite und Perzentilen der Anti-dsDNA-Antikörper nach der RTX-Gabe in U/l vor der RTX-Gabe und 3 bzw. 6 Monate nach RTX

	vor RTX	3 Monate nach RTX	6 Monate nach RTX
Median	125,50	67,90	88,50
Spannweite	776	1006,00	893,80
Minimum	9	8,00	29,00
Maximum	785	1014,00	922,80
Perzentile			
25	82,25	36,88	43,30
50	125,50	67,90	88,50
75	267,25	121,75	144,58

Dies entsprach einer Senkung auf 54,1% des Ausgangswertes nach 3 Monaten bzw. auf 70,5% des Ausgangswertes nach 6 Monaten. Diese Abnahme war nicht signifikant. Lediglich eine Patientin erreichte einen negativen Anti-dsDNA-Ak-Titer, wobei dieser bei anhaltender Remission und zusätzlich reduzierter Begleitmedikation nach 6 Monaten wieder anstieg.

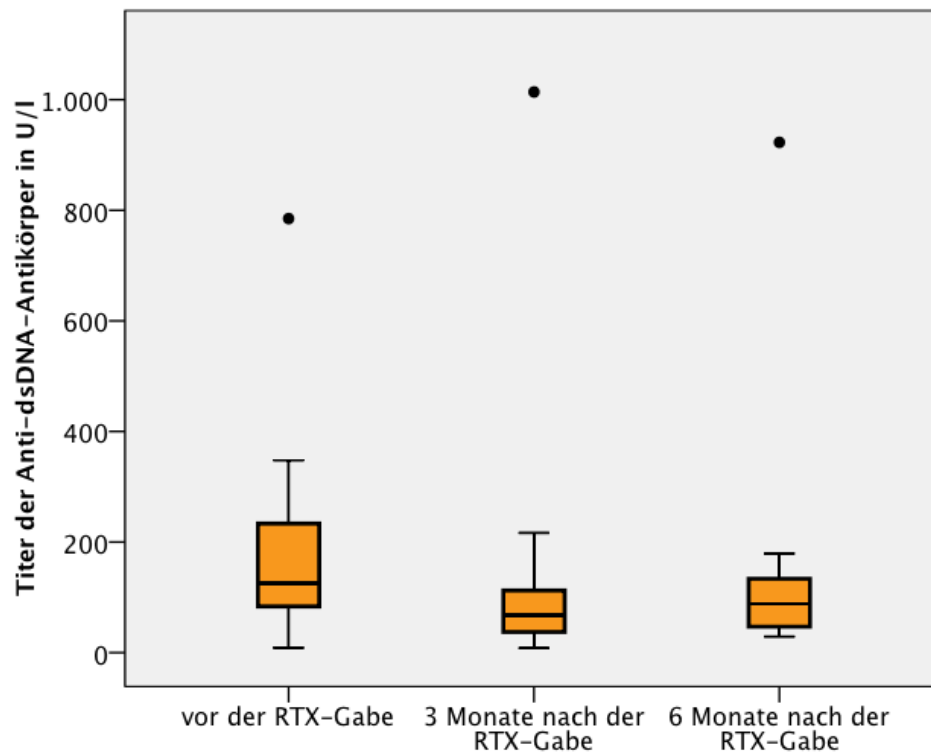


Abb. 12: Darstellung der Perzentilen der Titer für Anti-dsDNA-Antikörper vor RTX und 3 bzw. 6 Monate nach RTX; Die Punkte stellen Ausreißer-Werte dar; x-Achse: Zeitpunkte nach der RTX-Gabe; y-Achse=Anti-dsDNA-Antikörper-Titer in U/l

3.1.4g Signifikante Reduktion des Verbrauchs an Prednisolon-Äquivalenten in mg/Tag

Der Median des absoluten Verbrauchs an Prednisolonäquivalenten sank von anfangs 13,75 auf 10mg/Tag.

Diese Reduktion war mit einem $p=0,019$ signifikant im Wilcoxon-Rangsummentest und entsprach somit einer signifikanten Reduktion des Bedarfs an Glukokortikoiden im Verlauf nach der RTX-Gabe.

Tab. 13: Median, Spannweite und Perzentilen des täglichen Bedarfs an Prednisolonäquivalenten in mg/Tag vor RTX und 3 bzw. 6 Monate nach RTX.

		Vor RTX	3 Monate nach RTX	6 Monate nach RTX
Median		13,75	10,00	10,00
Spannweite		45,40	20,00	16,00
Minimum		4,60	,00	4,00
Maximum		50,00	20,00	20,00
	25	5,63	5,00	7,19
	50	13,75	10,00	10,00
Perzentile	75	28,75	12,50	10,00

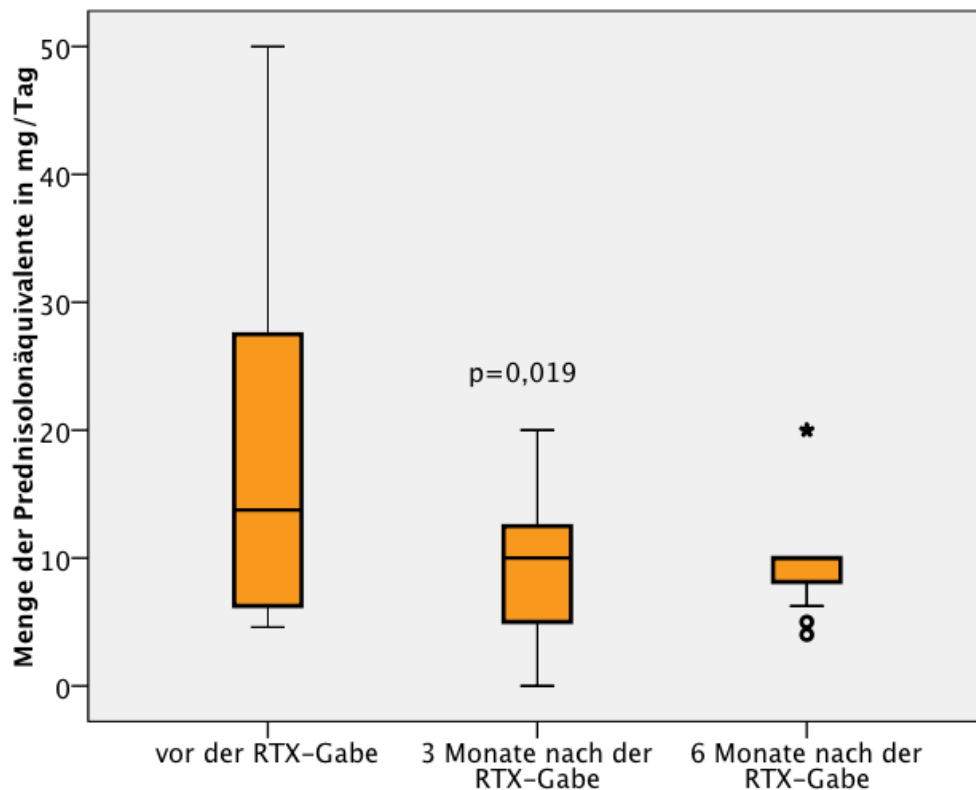


Abb. 13: Veränderungen der Perzentilen des täglichen Bedarfs an Prednisolonäquivalenten nach der RTX-Gabe; „p“ gibt das zweiseitige Signifikanzniveau in Bezug auf den Median vor der RTX-Gabe an. Das Sternchen und die kleinen Kreise stehen für Wert-Ausreißer; x-Achse=Zeitpunkte nach der RTX-Gabe; y-Achse=Menge der Prednisolonäquivalente in mg/Tag.

3.1.5 Gegenseitige Beeinflussung der Parameter

3.1.5a Einfluss der Komplementspiegel auf die Wirksamkeit der Therapie

Wir wollten die Frage klären, ob die Höhe des Komplements C3 eine Auswirkung auf die Länge der schubfreien Zeit hatte und ob es einen Unterschied in der maximalen SLEDAI-Punktreduktion gab.

Die Differenzen der Antikörper-Reduktion wurden wie folgt ermittelt: Titer (3 Monate nach RTX) – Titer (vor RTX) bzw. Titer (6 Monate nach RTX) – Titer (vor RTX). D.h. Reduktionen des Ausgangswertes erbrachten negative Werte.

Bei unserem Patientenkollektiv bestand keine Korrelation zwischen dem Ausgangswert des Komplements C3 und der Länge der schubfreien Zeit bzw. der SLEDAI-Punktreduktion.

Anders sieht es für den Zusammenhang zwischen C3 und der Höhe der Anti-dsDNA-Ak-Reduktion aus. Hier ergab sich eine relativ hohe Korrelation mit einem Korrelationskoeffizienten von 0,708 mit einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,01.

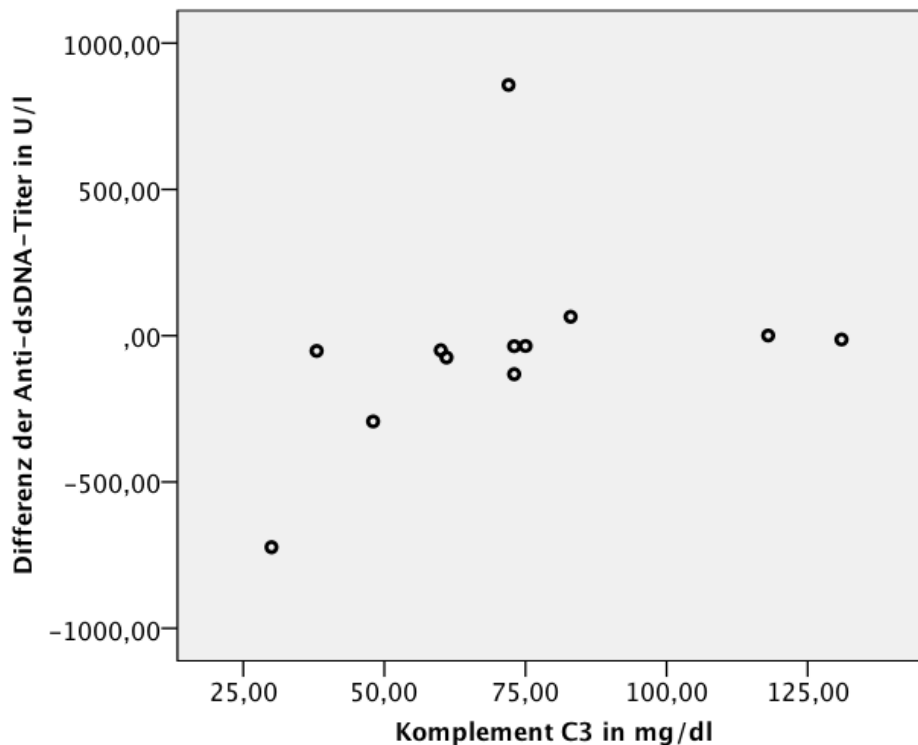


Abb. 14: Streu-Punkt-Diagramm für den Zusammenhang zwischen dem Ausgangswert des Komplements C3 und der Titer-Reduktion der Anti-dsDNA-Antikörper; x-Achse=C3-Werte in mg/dl; y-Achse=Anti-dsDNA-Ak-Titer in U/l

Das Ergebnis lässt vermuten, dass Patienten mit einem niedrigen Ausgangswert für C3 eine höhere Reduktion der Anti-dsDNA-Ak-Titer zum Zeitpunkt t=3 hatten. Jedoch darf man die geringe Fallzahl, die zu Verzerrungen geführt haben könnte, nicht außer Acht lassen.

Zwischen C3 und der Anti-dsDNA-Ak-Titer-Reduktion 6 Monate nach RTX bestand im Spearman-Test kein Zusammenhang.

3.1.5b Kein Einfluss der Ausgangswerte der Anti-dsDNA-Antikörper-Titer auf die schubfreie Zeit

Zwischen dem Ausgangswert der Anti-dsDNA-Antikörper-Titer und dem schubfreien Intervall nach der RTX-Gabe bestand kein statistischer Zusammenhang. Dies bedeutet, dass hier die Höhe der anfänglichen Menge an Anti-dsDNA-Antikörpern statistisch gesehen keinen Einfluss auf die schubfreie Zeit hatte.

3.1.5c Kein Einfluss der klinischen Krankheitsaktivität gemessen im SLEDAI und BILAG vor der Rituximab-Gabe auf die schubfreie Zeit

Um zu überprüfen, ob die initiale Krankheitsaktivität gemessen im BILAG und SLEDAI einen Einfluss auf die schubfreie Zeit hatte, bestimmten wir die Korrelationskoeffizienten zwischen dem Ausgangswert des SLEDAIs und dem schubfreien Intervall bzw. zwischen dem Ausgangswert des BILAGs und dem schubfreien Intervall. Hier zeigte sich kein statistischer Zusammenhang.

3.1.5d Kein Einfluss einer parallelen Cyclophosphamidgabe

Da die Hälfte der Responder CYC parallel zu RTX erhalten hatte, interessierte uns, ob es einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen gab. Der Mann-Whitney-Test ergab jedoch statistisch gesehen keinen Unterschied folgende Parameter betreffend:

- schubfreie Zeit,
- Veränderungen im SLEDAI und BILAG
- Reduktion der Anti-dsDNA-Antikörper-Titer 3 bzw. 6 Monate nach RTX
- Glukokortikoid-Bedarf im Verlauf

3.1.5e Kein Einfluss auf die schubfreie Zeit durch renale Beteiligung, Krankheitsdauer oder Alter der SLE-Patienten vor der Rituximab-Gabe

Wir überprüften auch, ob die Krankheitsdauer bis zur RTX-Gabe, eine initiale Nierenbeteiligung oder aber das Alter der Patienten zur RTX-Gabe, einen Einfluss auf den schubfreien Zeitraum hatte. Es konnte kein Zusammenhang dargestellt werden.

Zusammenfassend können die Effekte der RTX-Behandlung auf die SLE-Patienten wie folgt beschrieben werden: Alle bis auf eine Patientin erreichten eine Verbesserung ihrer klinischen Aktivität sowohl im SLEDAI als auch im BILAG. Die minimale Krankheitsaktivität wurde von den Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten erreicht. Ohne serologische Marker erreichten 2/3 der SLE-Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten im SLEDAI eine klinische Remission.

Signifikante Veränderungen in den klinischen und immunologischen Parametern ergaben sich für die Veränderung des Komplementverbrauchs 3 Monate nach der RTX-Gabe. 3 bzw. 6 Monate nach der RTX-Gabe waren signifikant der verminderte Verbrauch an Glukokortikoiden, die Veränderungen im BILAG und im SLEDAI mit und ohne Labor im Sinne einer verminderten Krankheitsaktivität.

Die einzige Korrelation bestand in negativer Form zwischen dem Ausgangswert für C3 und der Höhe der Titer-Reduktion der Anti-dsDNA-Antikörper.

Statistisch hatte die parallele Verabreichung von CYC keinen Einfluss auf die durch uns getesteten Parameter.

3.1.6 Beispielhafter Verlauf einer SLE-Patientin

Die 20jährige Patientin erhielt nach 2 Jahren Krankheitsdauer u.a. aufgrund einer kurz zuvor neu diagnostizierten Lupusnephritis Klasse IV jeweils 1000mg RTX zweimalig im Abstand von 14 Tagen. Die Verträglichkeit war bis auf eine kurz andauernde Neutropenie (von 1,97/nl, ohne weitere Folgen) sehr gut. Im ambulanten Bereich hätte diese Neutropenie bereits nach den ersten 1000mg RTX bestanden, allerdings lagen hierzu keine weiteren Informationen in der Patientenakte vor. Bereits 2 Tage nach dem o.g. Laborwert begann sich die Anzahl der Neutrophilen zu normalisieren.

In den folgenden Abbildungen sind die Verläufe der Anti-dsDNA-Ak-Titer und der beiden Indizes SLEDAI (inkl. Labor) und BILAG dargestellt. Der Beobachtungszeitraum betrug 19 Monate. Aufgrund der konstant niedrigen Krankheitsaktivität konnten bei dieser Patientin nach 13 Monaten die Cyclophosphamid-Boli eingestellt werden. Des Weiteren werden der Bedarf an Glukokortikoiden und der Komplementverbrauch dargestellt. Die tägliche Prednisolon-Dosis konnte von 30mg auf 10mg nach 4 Monaten und weiter auf 7,5mg nach 13 Monaten reduziert und für den restlichen Zeitraum beibehalten werden.

Somit lässt sich für diese Patientin zusammenfassend sagen, dass sie nach der RTX-Gabe Cyclophosphamid-Boli und Glukokortikoide eingespart hatte.

Die Krankheitsaktivität ging so weit zurück, dass die Patientin eine komplette Remission erreicht hatte. Die Nierenbeteiligung besserte sich von einem BILAG-A zu einem BILAG-D, was ebenfalls einer kompletten Remission entspricht. Die Werte für C3 normalisierten sich nach drei Monaten und pendelten um die untere Normwertgrenze.

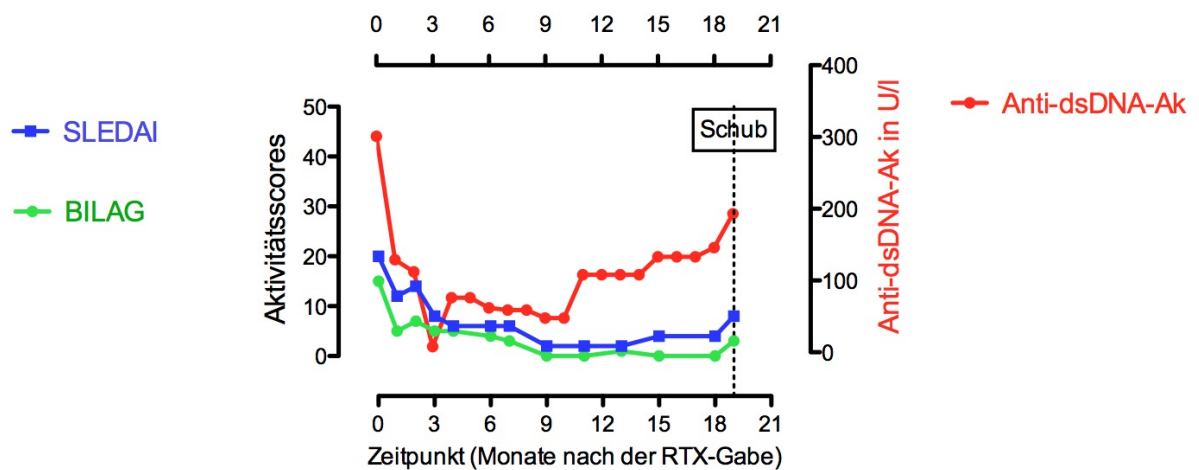


Abb. 15: Verläufe von BILAG, SLEDAI und Anti-dsDNA-Antikörper-Titer nach der RTX-Gabe; Die Punkte auf den Linien markieren die Messzeitpunkte. x-Achse: Messzeitpunkte nach der RTX-Gabe; linke y-Achse: Punktwerte für SLEDAI und BILAG; rechte y-Achse: Titer der Anti-dsDNA-Antikörper (U/l).

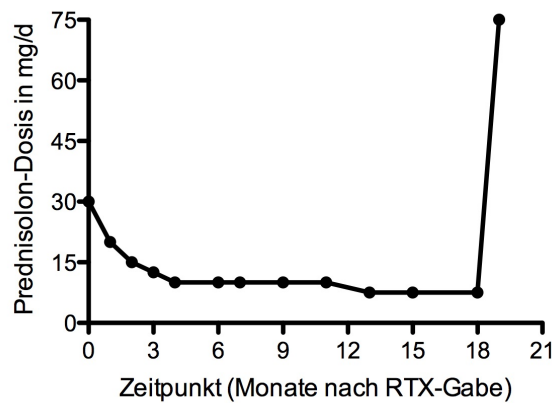


Abb.16: Verlauf des täglichen Prednisolon-Bedarfs nach der RTX-Gabe; x-Achse: Messzeitpunkte nach der RTX-Gabe; y-Achse: tägliche Prednisolon-Dosis (Pred.-Dosis) in mg/d

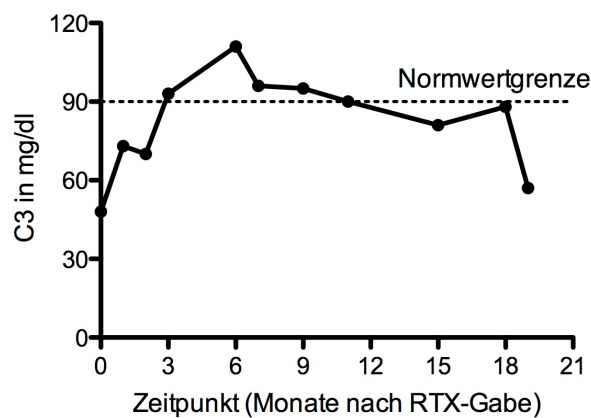


Abb.17: Verlauf des Komplementverbrauchs nach der RTX-Gabe; x-Achse: Messzeitpunkte; y-Achse: gemessene C3-Werte in mg/dl

Der Schub war im BILAG nur von leichter Ausprägung aufgrund von neuen arthritischen Beschwerden. Im SLEDAI fand aufgrund einer Hämaturie und der Arthritis eine Punktsteigerung um 8 Punkte statt. Die Patientin hatte 3 Wochen vor dem Schubgeschehen aufgrund von Haarausfall CellCept selbständig reduziert und dann im Rahmen eines Infektes vollständig abgesetzt.

B-Zell-Status: Für diese Patientin lag zwar kein B-Zell-Status vor der RTX-Gabe vor, jedoch lag die Anzahl an CD19+BZ bei 0,01/nl bzw. bei 0/nl ein bzw. zwei Monate nach der RTX-Gabe. Neun Monate nach der RTX-Gabe stieg die B-Zell-Zahl auf 0,02/nl an und lag nach 15 Monaten wieder bei 0,01/nl. Zum Zeitpunkt des Schubes erhöhte sich die Zahl der CD19-positiven B-Zellen auf 0,04/nl.

3.1.7 Verlauf des einzigen Non-Responders

Diese 22jährige Patientin erhielt RTX, da es bei multiplen Medikamenten-unverträglichkeiten und einem bis dato komplizierten Verlauf mit schwerer gastrointestinaler Beteiligung keine alternativen Therapie-Möglichkeiten gab und die Patientin serologisch einen deutlichen Komplementabfall und Anti-dsDNA-Ak-Titer-Anstieg entwickelt hatte. Des Weiteren erhoffte man sich von der RTX-Gabe einen Glukokortikoid-sparenden Effekt, um so die bisher protrahierte Wundheilung im Bauchraum zu beschleunigen (Z.n. multilokaler Transversumperforation mit Z.n. erweiterter Hemikolektomie und endständigem Aszendostoma).

Die erste RTX-Gabe wurde gut vertragen. 10 Tage danach entwickelte die Patientin allerdings eine Quincke-Symptomatik, erhielt insgesamt 17 Tage später die 2. RTX-Infusion, welche dann nach 100mg RTX aufgrund einer erneuten Quincke-Symptomatik bei anti-C1q-Ak und Komplementmangel abgebrochen werden musste.

Klinisch war die Patientin bereits initial stabil. Der SLEDAI lag initial bei 4 Punkten, der BILAG bei 2 Punkten. Es wurde dann 4 Monate nach der RTX-Gabe eine Stomarückverlagerung versucht, nach welcher die Patientin eine Anastomoseninsuffizienz entwickelte mit nachfolgender Peritonitis, Multiorganversagen, Sepsis. Sie erholte sich erfreulicherweise im Verlauf.

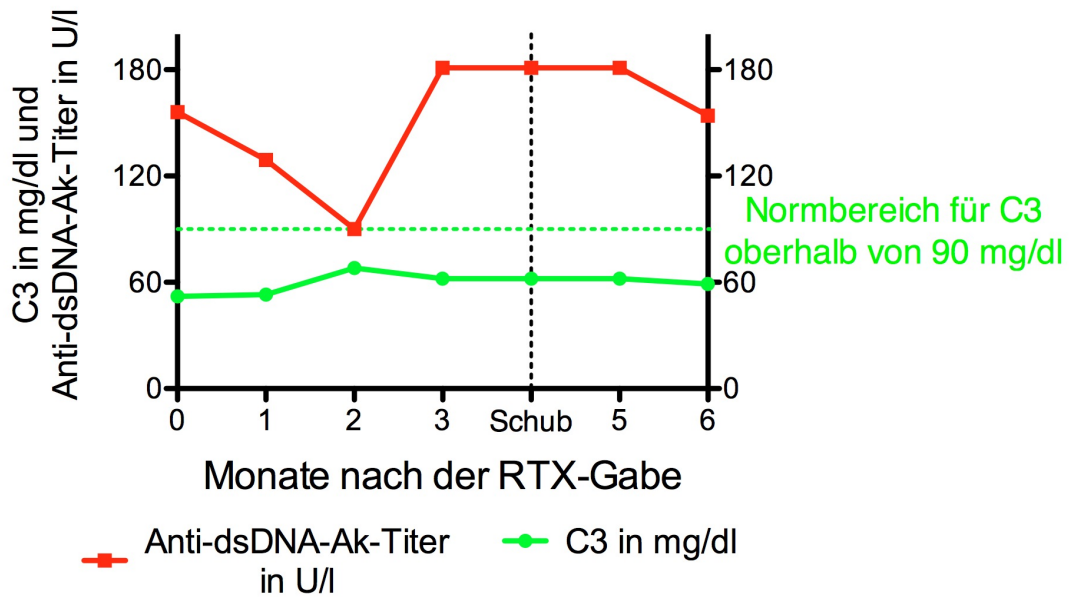


Abb.18: Verlauf des Komplements und der Anti-dsDNA-Ak-Titer nach der RTX-Gabe. x-Achse: Zeitpunkte nach der RTX-Gabe; y-Achse: Werte für C3 in mg/dl und Anti-dsDNA-Ak-Titer in U/l.

Es fiel auf, dass der Komplementverbrauch nicht abnahm und die Auto-Ak-Titer nach kurzzeitiger Reduktion wieder kurz vor der OP anstiegen. Der B-Zellstatus zeigte 4 Monate nach der RTX-Gabe jedoch eine komplette Depletion der CD19+ B-Zellen.

3.2 Rituximab-Therapie bei Granulomatose mit Polyangiitis

Insgesamt wurden 6 GPA-Patienten mit RTX behandelt. Davon waren 4 weiblich und 2 männlich. Zum Zeitpunkt der RTX-Gabe waren die Patienten im Mittel 55,5 Jahre alt nach einer mittleren Erkrankungsdauer von 1 bzw. bis maximal 16 Jahren.

Tab. 14: Charakteristika der Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis. (bS=blutiger Schnupfen; Ks=Kopfschmerzen; Lu=Lunge; NNH=Nasennebenhöhlen; A=Auge; Ab=Abgeschlagenheit; My=Myalgien; H=Haut; O=Ohr; GIT=Gastrointestinaltrakt; ZNS=Zentralnervensystem)

Patient	Geschlecht	Alter in Jahren	Beobachtungszeitraum (Monate)	Vorherige Therapien	Indikation für RTX	RTX-Menge in mg	CYC parallel/ 12 Wochen vor RTX	Überempfindlichkeitsreaktion
GPA 1	weiblich	20	12	CYC	GIT, Lu, NNH, ZNS	2x1000	ja	nein
GPA 2	weiblich	58	12	CYC	NNH, ZNS, Lu	1x1000, 1x500	nein	nein
GPA 3	männlich	53	18	CYC	Lu, Ab, Ks, A, O	2x1000	ja	nein
GPA 4	männlich	70	17	CYC, AZA, MTX	A, Ks	2x1000	ja	nein
GPA 5	weiblich	40	13	CYC, MTX	bS, My, H, NNH	2x1000	ja	nein
GPA 6	weiblich	76	19	CYC	bS, Ab, Ks	2x1000	ja	nein

Der durchschnittliche Beobachtungszeitraum betrug 15 Monate. Alle Patienten erhielten bereits CYC-Boli i.v. als Vortherapie. Des Weiteren erhielten zwei Patienten AZA bzw. MTX. Innerhalb der Gruppe waren unterschiedliche Organe betroffen und ausschlaggebend für die RTX-Behandlung. Eine Nierenbeteiligung bestand nicht.

Die RTX-Dosierung betrug 2x1000mg im Abstand von 14 Tagen, wobei eine Patientin insgesamt 1500mg RTX erhielt.

Alle Patienten erhielten nach der RTX-Gabe weiterhin Basistherapeutika und/oder GK. 5 Patienten erhielten parallel zur RTX-Gabe CYC-Boli i.v.

Tab. 15: Überblick über den Effekt von RTX auf c-ANCA-Titer, schubfreie Zeit und die Krankheitsaktivität gemessen mittels BVAS. Zusätzlich führende Schubsymptomatik.

Patient	Ansprechen auf RTX (ja/nein)	c-ANCA-Titer vor (6 Monate nach) RTX (U/ml)	Schubfreie Zeit in Monaten	BVAS vor (6 Monate nach) RTX	Führende Schubsymptomatik
GPA 1	ja	142 (29)	7	32 (3)	blutiger Schnupfen erneut
GPA 2	ja	7 (0)	4	23 (1)	Progredienz pulmonaler Granulome
GPA 3	ja	99 (14)	6	7 (5)	Progredienz retroorbitaler Granulome, HNO-Symptomatik
GPA 4	ja	43 (15)	7	7 (2)	blutiger Schnupfen erneut, Kopfschmerzen
GPA 5	ja	108 (49)	7	9 (1)	borkiger Schnupfen erneut
GPA 6	ja	119 (33,8)	19	10 (1)	blutiger Schnupfen erneut, blutiger Husten, Kopfschmerzen

Bei allen Patienten war ein Ansprechen auf den Therapieversuch mit RTX zu verzeichnen. Die c-ANCA-Titer und ebenso die Krankheitsaktivität gemessen im BVAS waren bei allen Patienten nach 6 Monaten gesunken. Die mittlere schubfreie Zeit betrug 7 Monate.

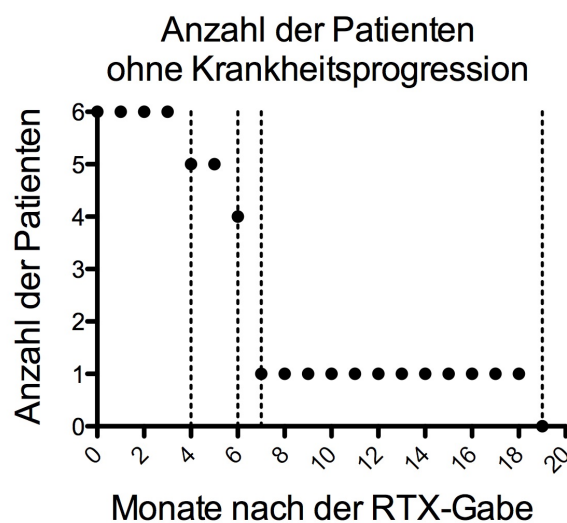


Abb. 19: Anzahl der Patienten ohne Krankheitsprogression; Die gestrichelten Linien markieren die Zeitpunkte, an denen die Anzahl der Patienten abnimmt.

3.2.1 Verbesserung der Klinik durch die Rituximab-Therapie gemessen am BVAS

Tab. 16: Perzentilen der BVAS-Punkte vor und 3 bzw. 6 Monate nach der RTX-Gabe.

		BVAS vor RTX	BVAS 3 Monate nach RTX	BVAS 6 Monate nach RTX
N	Gültig	6	6	5
	Fehlend	0	0	1
Median		9,50	2,00	2,00
Spannweite		25	10	4
Perzentile	25	7,00	1,75	1,00
	50	9,50	2,00	2,00
	75	25,25	9,50	4,00

Der mittlere BVAS-Score sank von 9,5 auf 2 Punkte nach 3 bzw. 6 Monaten.

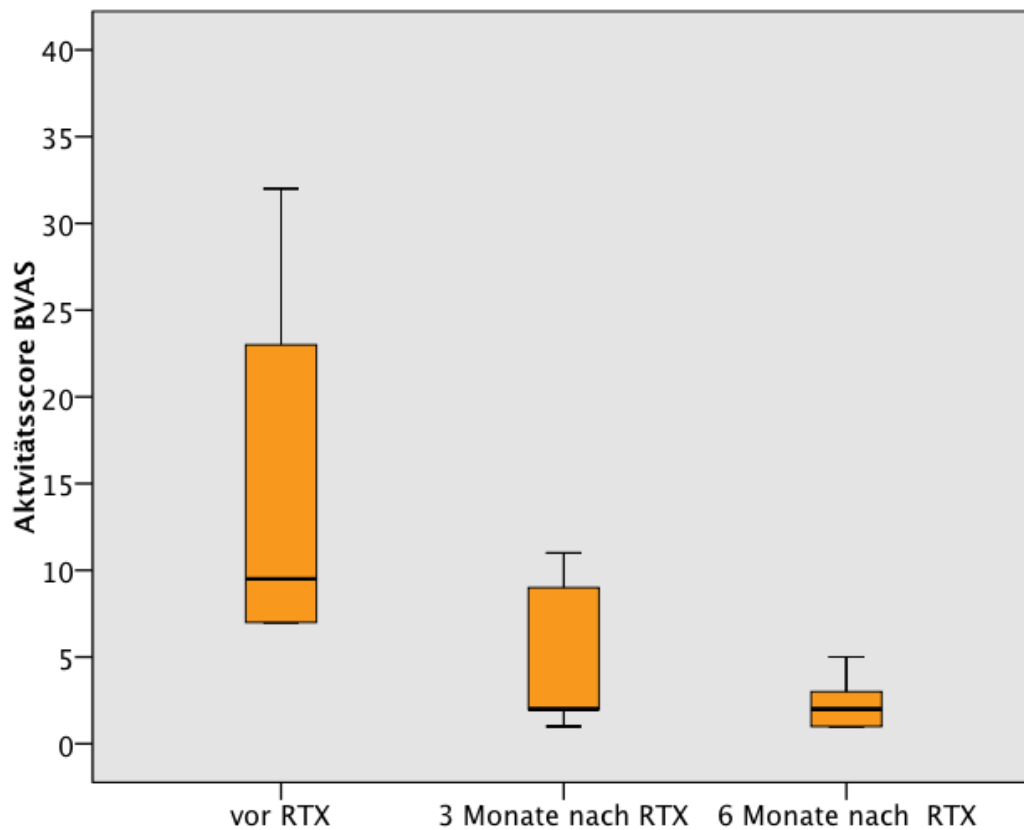


Abb. 20: Mediane der BVAS-Punkte vor und 3 bzw. 6 Monate nach RTX-Gabe. x-Achse: Zeitpunkte nach der RTX-Gabe; y-Achse: BVAS-Werte in Punkten

BVAS vor und 3 bzw. 6 Monate nach der RTX-Gabe

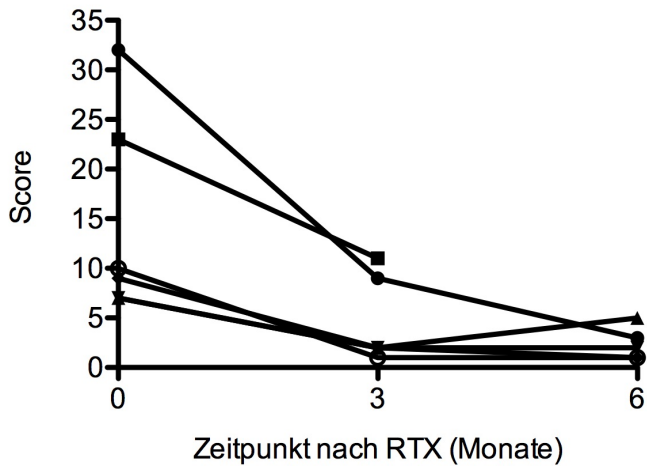


Abb. 21: Verlauf der BVAS-Punkte der einzelnen Patienten vor und 3 bzw. 6 Monate nach der RTX-Gabe im Überblick; x-Achse: Zeitpunkte nach der RTX-Gabe in Monaten; y-Achse: BVAS in Punkten

Bei genauer Betrachtung des BVAS fallen eine Abnahme sowohl des Aktivitäts-Scores als auch der Vielfalt der betroffenen Organe auf.

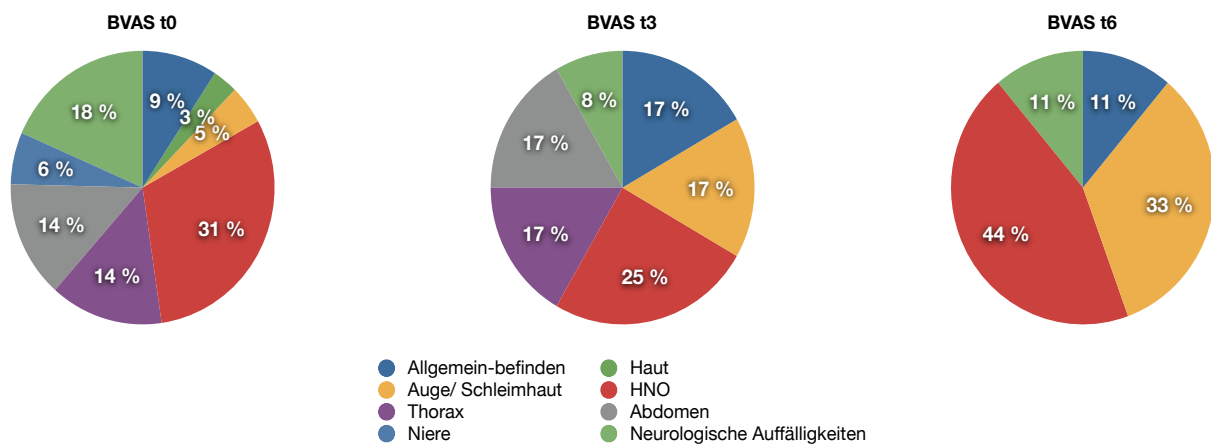


Abb. 22: Anteil der verschiedenen betroffenen Organsysteme im BVAS vor RTX und 3 bzw. 6 Monate nach RTX;

Nach 6 Monaten waren von anfänglich 9 betroffenen BVAS-relevanten Organsystemen nur noch 4 betroffen. Der HNO-Anteil war dabei am größten, gefolgt vom Befall von Augen oder Schleimhäuten.

3.2.2 Abnahme des Bedarfs an Glukokortikoiden nach der Rituximab-Gabe

Wurden anfänglich noch durchschnittlich 17,5 mg/d an Prednisolonäquivalenten eingenommen, so sank der Verbrauch auf 13,75 bzw. 7,5 mg/d nach 3 bzw. 6 Monaten.

Tab. 17: Verlauf der Mediane der täglichen Dosis an Prednisolon-Äquivalenten vor und 3 bzw. 6 Monate nach RTX-Gabe

		begleitendes Prednisolon-Äquivalent in mg/d vor RTX	begleitendes Prednisolon-Äquivalent in mg/d 3 Monate nach RTX	begleitendes Prednisolon-Äquivalent in mg/d 6 Monate nach RTX
N	Gültig	6	6	5
	Fehlend	0	0	1
Median		17,50	13,75	7,50
Spannweite		70,00	32,50	5,00
25		10,00	9,38	7,50
50		17,50	13,75	7,50
75		35,00	21,25	11,25

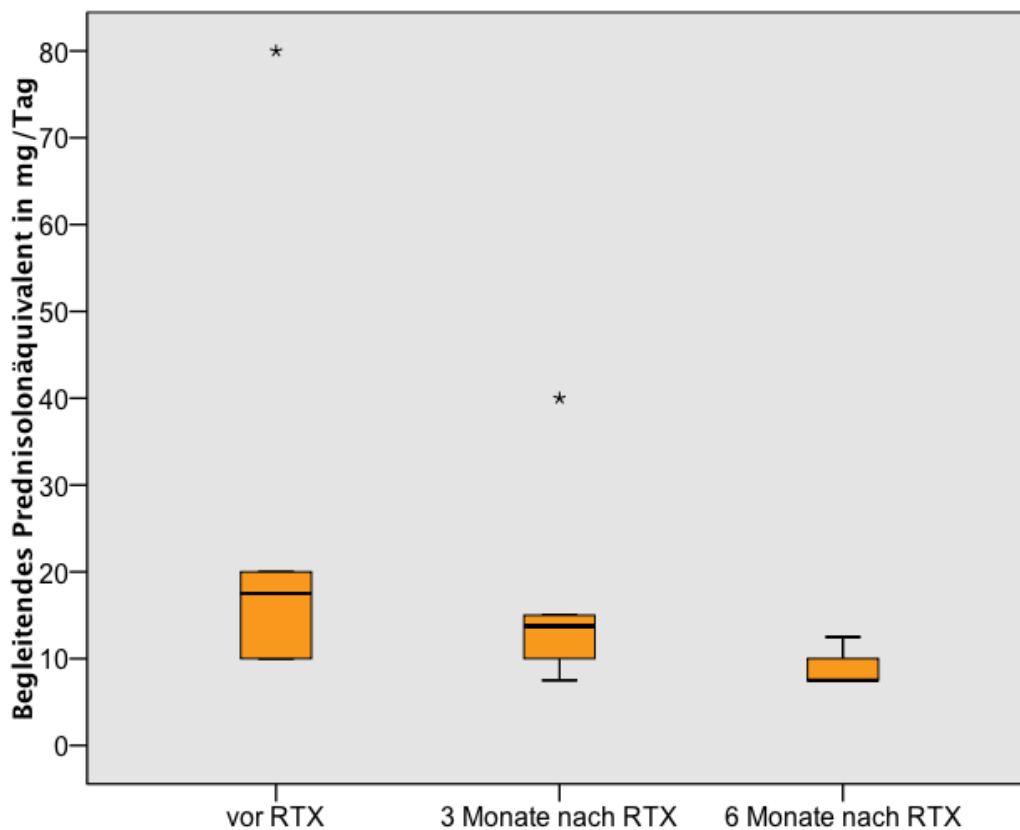


Abb. 23: Mediane der begleitenden Prednisolon-Äquivalente vor und 3 bzw. 6 Monate nach der RTX-Gabe. Sternchen: Wert-Ausreißer; x-Achse: Zeitpunkte nach der RTX-Gabe; y-Achse: tägliche Dosis der Prednisolon-Äquivalente in mg/Tag.

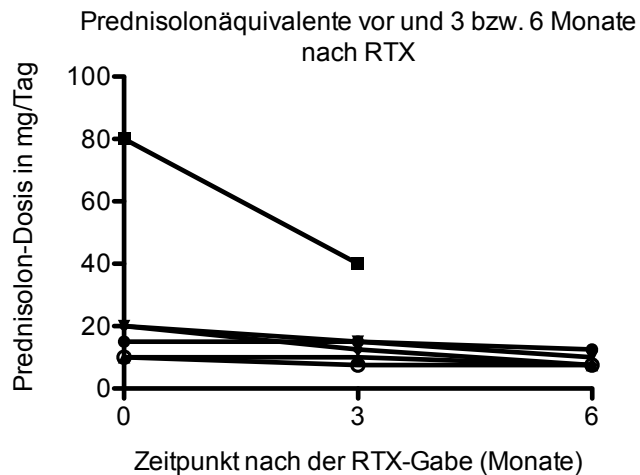


Abb. 24: Überblick über die individuellen Verläufe der Mediane der täglichen Prednisolon-Dosis vor RTX und 3 bzw. 6 Monate nach RTX; x-Achse: Zeitpunkte nach der RTX-Gabe; y-Achse: Dosis der Prednisolon-Äquivalente in mg/Tag.

3.2.3 Signifikante Reduktion des prozentualen Glukokortikoidbedarfs nach der Rituximab-Gabe

Der prozentuale Glukokortikoidbedarf sank auf 75% im Vergleich zum Ausgangswert nach 3 und 6 Monaten.

Tab. 18: Prozentuale tägliche Dosis an Prednisolon-Äquivalenten im Vergleich zum Ausgangswert.

		Prozentuales Prednisolon-Äquivalent in Prozent der Ausgangsdosis 6 Monate nach der RTX-Gabe	Prozentuales Prednisolon-Äquivalent in Prozent der Ausgangsdosis 6 Monate nach der RTX-Gabe
N	Gültig	6	5
	Fehlend	0	1
Median		75,00	75,00
Spannweite		50,00	45,00
25		59,75	44,00
50		75,00	75,00
75		100,00	79,00

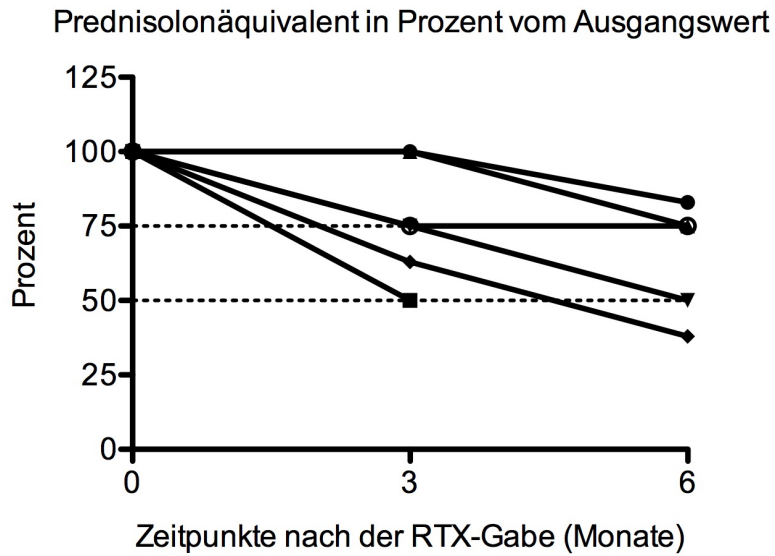


Abb. 25: Prednisolon-Äquivalent in Prozent vom Ausgangswert im Überblick der einzelnen Patienten; x-Achse: Zeitpunkte nach der RTX-Gabe; y-Achse: Prozent der Ausgangsdosis;

3.2.4 Reduktion der c-ANCA-Titer nach der Rituximab-Gabe

Tab. 19: Perzentilen des Verlaufs der c-ANCA-Titer vor und 3 bzw. 6 Monate nach der RTX-Gabe.

		c-ANCA t0 (U/ml)	c-ANCA t3 (U/ml)	c-ANCA t6 (U/ml)
N	Gültig	6	6	5
	Fehlend	0	0	1
Median		103,50	53,75	33,80
Spannweite		135,00	101,00	36,00
	25	34,00	19,69	14,50
Perzentile	50	103,50	53,75	33,80
	75	124,75	72,88	44,75

Der Median der c-ANCA-Titer sank von 103,5 U/ml auf 53,75 bzw. 33,8 U/ml nach 3 bzw. 6 Monaten.

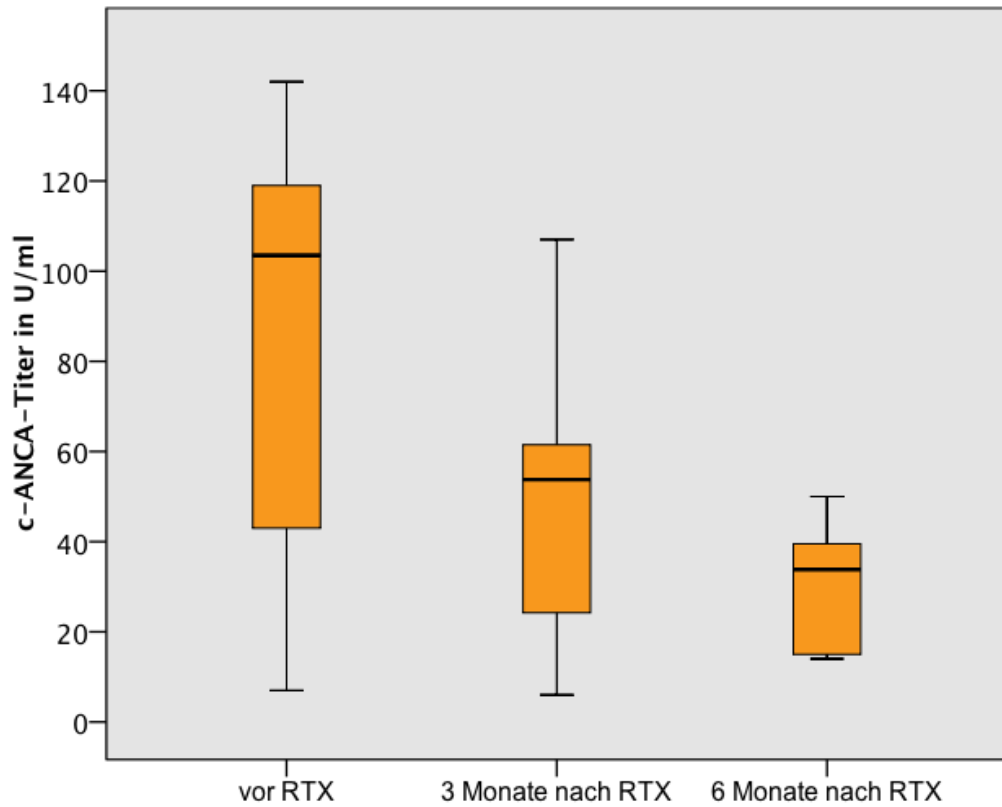


Abb. 26: Verlauf der Perzentilen der c-ANCA-Titer; x-Achse: Zeitpunkte der Titer vor RTX und 3 bzw. 6 Monate nach RTX; y-Achse: Höhe der c-ANCA-Titer (PR3-ANCA-Titer) in U/ml. Der Balken umspannt die Perzentilen 25-75. Der horizontale Strich innerhalb des Balkens markiert den Median.

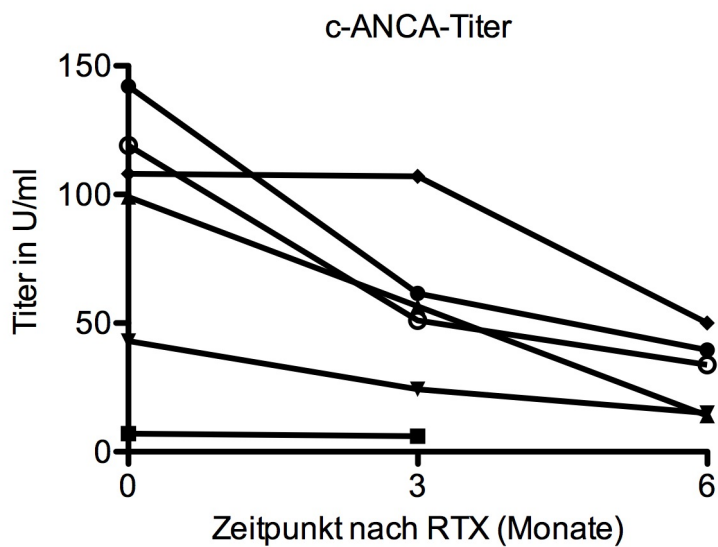


Abb. 27: Verlauf der c-ANCA-Titer aller Patienten im Überblick vor und 3 bzw. 6 Monate nach der RTX-Gabe. x-Achse: Zeitpunkte nach der RTX-Gabe; y-Achse: c-ANCA-Titer in U/ml

3.2.5 Individualverläufe der GPA-Patienten unter der Rituximab-Therapie

Die folgenden Diagramme zeigen den Verlauf der GPA-Patienten getrennt. Der erste Schub ist jeweils durch eine vertikale, die X-Achse schneidende gestrichelte Linie gekennzeichnet. Des Weiteren sind der Verlauf der c-ANCA-Titer und der prozentuale Glukokortikoid-Verbrauch als Prednisolon-Äquivalente dargestellt. Patientin GPA 6 hatte die längste schubfreie Zeit mit 19 Monaten und ihr AK-Titer fiel nach der RTX-Gabe in den Normalbereich auf 9,3 U/ml von ursprünglich 119 U/ml. GPA 2 hatte den kürzesten schubfreien Verlauf, startete jedoch mit einem c-ANCA-Titer im Normalbereich. Lediglich GPA 6 und GPA 1 wiesen zum Zeitpunkt des ersten Schubes nach der RTX-Gabe wieder ansteigende AK-Titer auf. Die AK-Titer von GPA 2-5 befanden sich weiterhin im Fall. Einen Zusammenhang zwischen Art des Schubes und Höhe der c-ANCA-Titer bestand nicht. Alle bis auf GPA 2 hatten insbesondere eine wieder auftretende Symptomatik im HNO-Bereich zu verzeichnen.

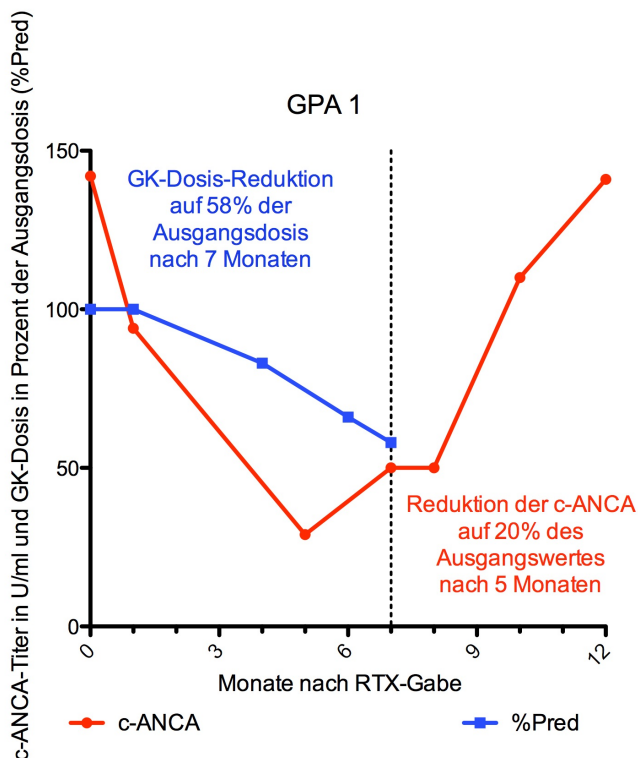


Abb. 28: Verlauf der c-ANCA-Titer und der prozentualen Glukokortikoid-Dosis nach der RTX-Gabe von Patient GPA 1; x-Achse: Zeitpunkte nach der RTX-Gabe in Monaten; y-Achse: c-ANCA-Titer in U/ml und Glukokortikoid-Dosis in Prozent der Ausgangsdosis. Gestrichelte Linie: Zeitpunkt des erneuten Schubes.

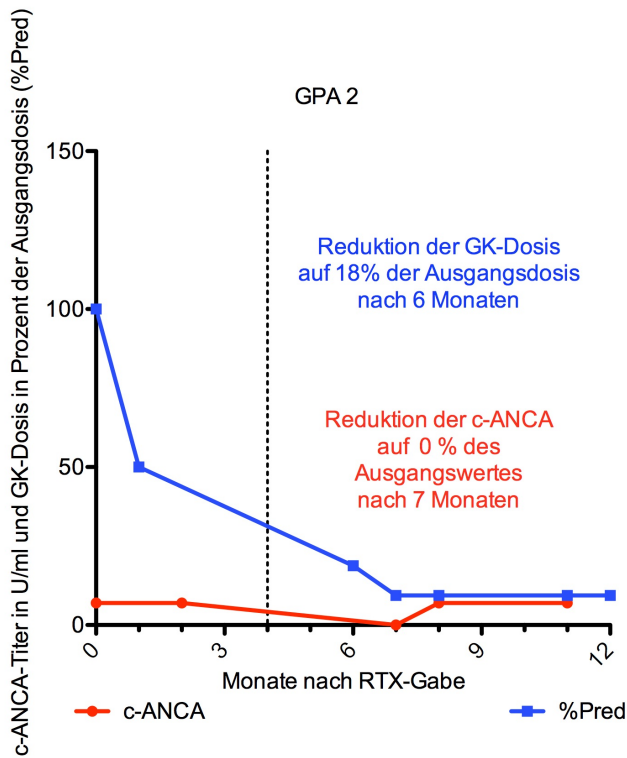


Abb. 29: Verlauf der c-ANCA-Titer und der prozentualen Glukokortikoid-Dosis nach der RTX-Gabe von Patient GPA 2; x-Achse: Zeitpunkte nach der RTX-Gabe in Monaten; y-Achse: c-ANCA-Titer in U/ml und Glukokortikoid-Dosis in Prozent der Ausgangsdosis. Gestrichelte Linie: Zeitpunkt des erneuten Schubes.

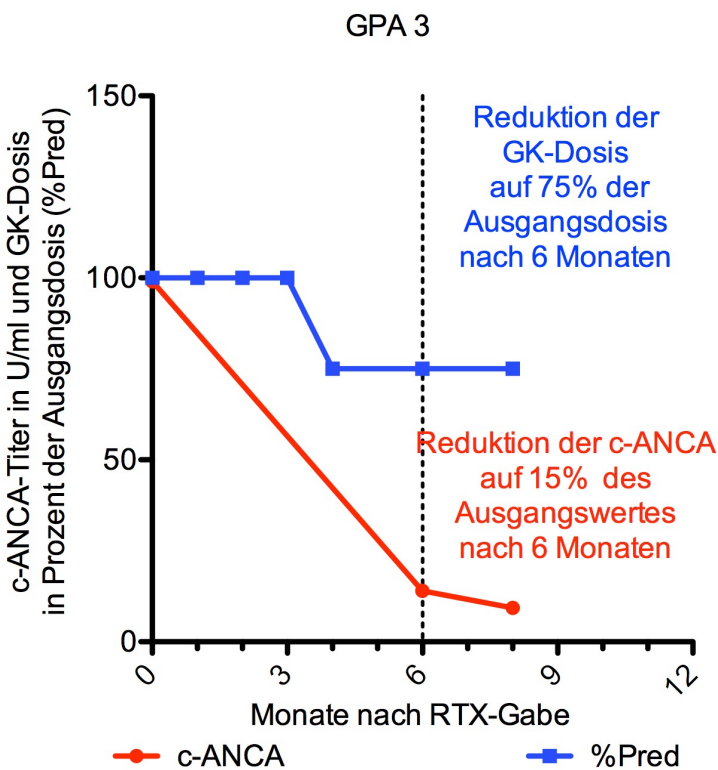


Abb. 30: Verlauf der c-ANCA-Titer und der prozentualen Glukokortikoid-Dosis nach der RTX-Gabe von Patient GPA 3; x-Achse: Zeitpunkte nach der RTX-Gabe in Monaten; y-Achse: c-ANCA-Titer in U/ml und Glukokortikoid-Dosis in Prozent der Ausgangsdosis. Gestrichelte Linie: Zeitpunkt des erneuten Schubes.

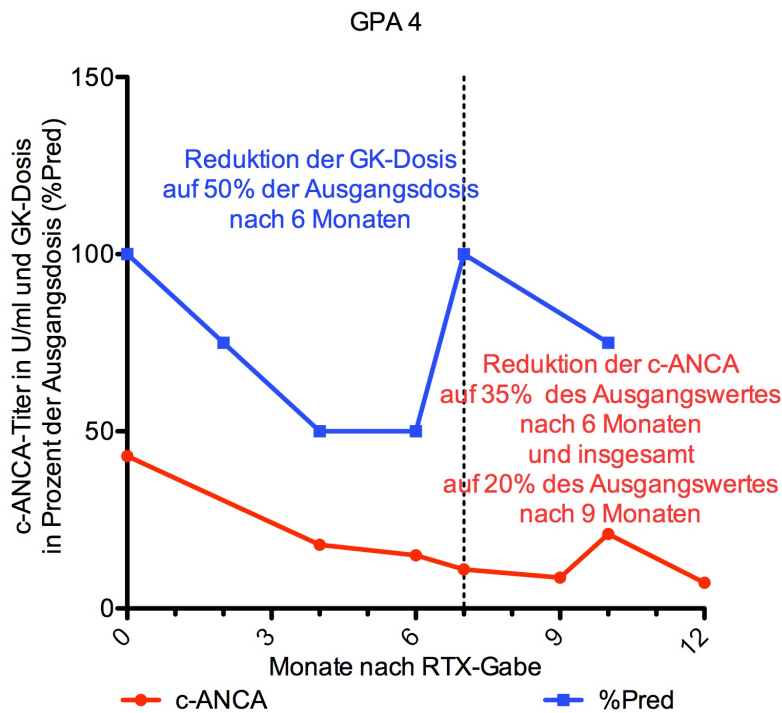


Abb. 31: Verlauf der c-ANCA-Titer und der prozentualen Glukokortikoid-Dosis nach der RTX-Gabe von Patient GPA 4; x-Achse: Zeitpunkte nach der RTX-Gabe in Monaten; y-Achse: c-ANCA-Titer in U/ml und Glukokortikoid-Dosis in Prozent der Ausgangsdosis. Gestrichelte Linie: Zeitpunkt des erneuten Schubes.

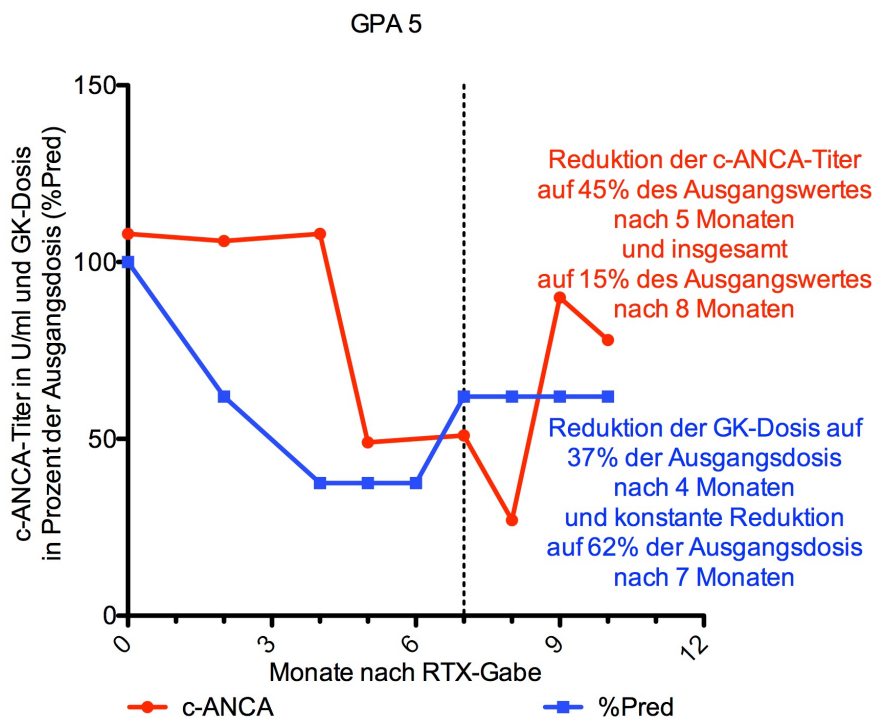


Abb. 32: Verlauf der c-ANCA-Titer und der prozentualen Glukokortikoid-Dosis nach der RTX-Gabe von Patient GPA 5; x-Achse: Zeitpunkte nach der RTX-Gabe in Monaten; y-Achse: c-ANCA-Titer in U/ml und Glukokortikoid-Dosis in Prozent der Ausgangsdosis. Gestrichelte Linie: Zeitpunkt des erneuten Schubes.

GPA 6

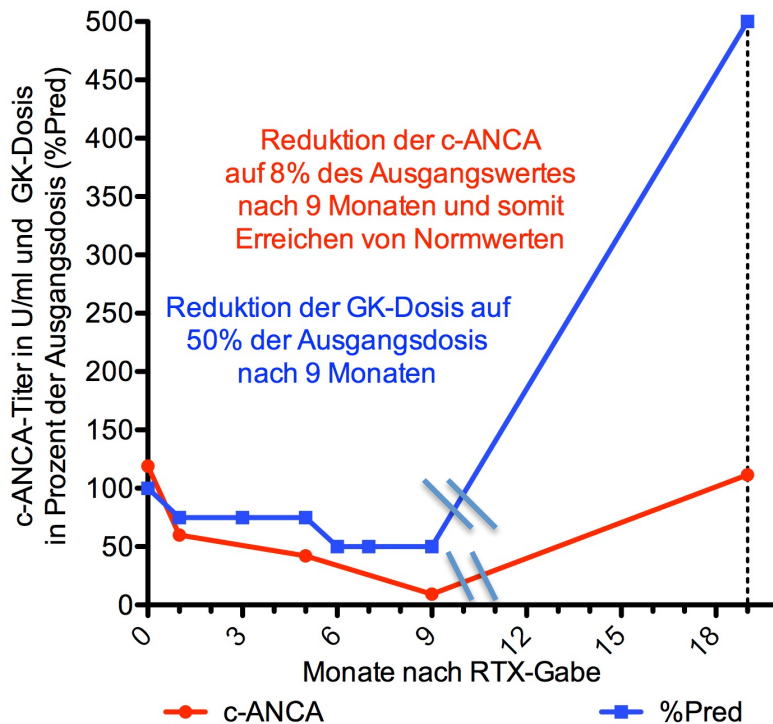


Abb. 33: Verlauf der c-ANCA-Titer und der prozentualen Glukokortikoid-Dosis nach der RTX-Gabe von Patient GPA 6; x-Achse: Zeitpunkte nach der RTX-Gabe in Monaten; y-Achse: c-ANCA-Titer in U/ml und Glukokortikoid-Dosis in Prozent der Ausgangsdosis. Gestrichelte Linie: Zeitpunkt des erneuten Schubes.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass alle GPA-Patienten von der RTX-Gabe profitiert haben. Lediglich eine Patientin erlitt schon nach 4 Monaten eine CT-morphologische Progredienz der pulmonalen Granulome. Es zeigte sich insgesamt eine Reduktion der c-ANCA-Titer und alle Patienten konnten Glukokortikoide einsparen. Die Krankheitsaktivität sank dementsprechend ebenfalls deutlich.

Beim Auswerten der radiologischen Befunde von Patienten, die einen zweiten RTX-Zyklus erhalten hatten, fiel auf, dass besonders pulmonale Granulome regredient waren. Eine nähere Untersuchung eines weiteren RTX-Zyklus war jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit.

3.3 Rituximab-Therapie des Sklerodermie-Polymyositis-Overlap-Syndroms

Der klinische Verlauf der 2 Patienten, welche eine Overlap-PM hatten, wird im Folgenden beschrieben.

Tab. 20: Patientencharakteristika bei der Overlap-PM im Überblick

Patient	Geschlecht	Alter (Jahre)	Erkrankungsdauer (Jahre)	RTX-Menge (mg)	Beobachtungszeitraum (Monate)	vorherige Therapien
Myo 1	weiblich	43	2	2x500	11	CYC
Myo 2	weiblich	29	2	2x500	21	CYC, MTX, IVIG

Patientin Myo 1 hatte 2 Jahre vor Beginn der myositischen Beschwerden noch ein negatives Myositis-Profil. Zum Zeitpunkt der RTX-Gabe lag kein erneutes ANA-Profil vor; sie wies aber anti-Scl-70-Ak auf. Patientin Myo 2 war PM/Scl-positiv bei positivem Myositis-Profil.

Beide Patientinnen bekamen je 500mg RTX im Alter von 43 bzw. 29 Jahren im Abstand von 2 Wochen. Es gab keine Unverträglichkeitsreaktionen. Der Beobachtungszeitraum betrug 11 bzw. 21 Monate. An Vortherapien erhielt eine Patientin nur CYC, diese allerdings parallel zu RTX, und die andere Patientin erhielt zusätzlich noch MTX und IVIG.

Tab. 21: Überblick über die Effekte von RTX bei beiden Overlap-PM-Patientinnen

Patient	CK in U/l vor (6 Monate nach) RTX	schubfreie Zeit	Besserung der Myalgien
Myo 1	1464 (342)	7	geringfügig
Myo 2	844 (45)	21	ja

Die CK, als Maß für die entzündliche Aktivität innerhalb der Muskulatur, sank bei beiden Patientinnen deutlich innerhalb von 6 Monaten. Bei Patientin Myo 1 besserten sich die Myalgien nur geringfügig, wohingegen Patientin Myo 2 eine deutliche Besserung bis hin zum Verschwinden der Myalgien angab.

Betrachtung relevanter klinischer und serologischer Parameter

Wir beschränkten uns auf den Verlauf der CK, des Myoglobins und des Medikamentenbedarfs. Die Sklerodermie-Komponente beider Patienten ließen wir außer Acht. Ein Krankheitsaktivitätsindex war retrospektiv nicht sinnvoll durchführbar.

Nachfolgend sind die Verläufe von CK und Myoglobin beider Patientinnen aufgeführt. Man erkennt die parallele Abnahme beider Parameter, wobei Patientin Myo 2 über einen längeren Zeitraum niedrigere Werte aufwies und nach 3 Monaten bereits eine normwertige CK besaß.

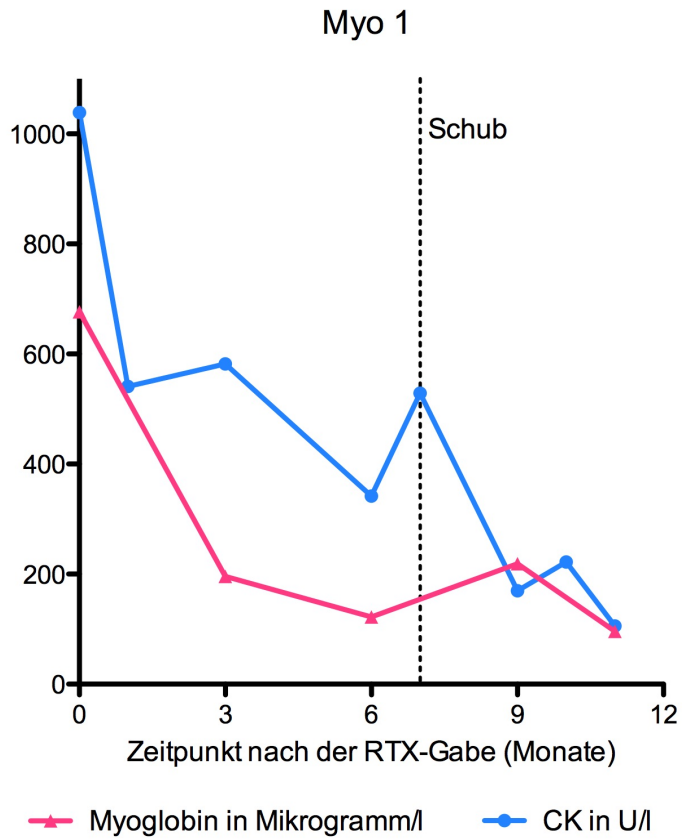


Abb. 34: Verlauf der CK in U/l und des Myoglobins in Mikrogramm/l nach der RTX-Gabe von Patient Myo1; x-Achse: Zeitpunkte nach der RTX-Gabe in Monaten; y-Achse: CK in U/l und Myoglobin in Mikrogramm/l. Gestrichelte Linie: Zeitpunkt des erneuten Schubes.

Myo 2

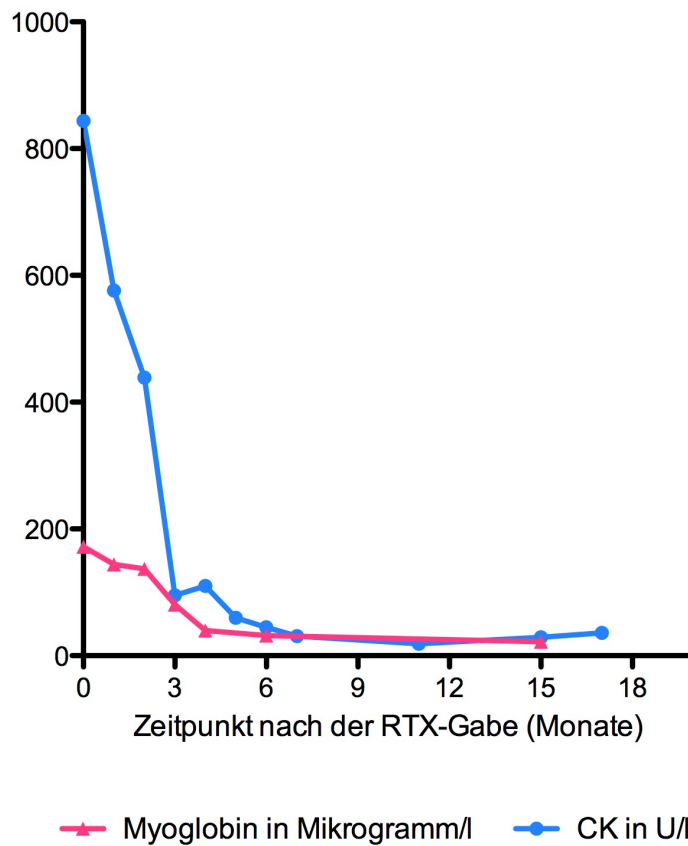


Abb. 35: Verlauf der CK in U/l und des Myoglobins in Mikrogramm/l nach der RTX-Gabe von Patient Myo2; x-Achse: Zeitpunkte nach der RTX-Gabe in Monaten; y-Achse: CK in U/l und Myoglobin in Mikrogramm/l.

Vergleicht man nur die Werte vor (t0) bzw. 6 Monate nach der RTX-Gabe (t6), so ergibt sich folgendes Bild:

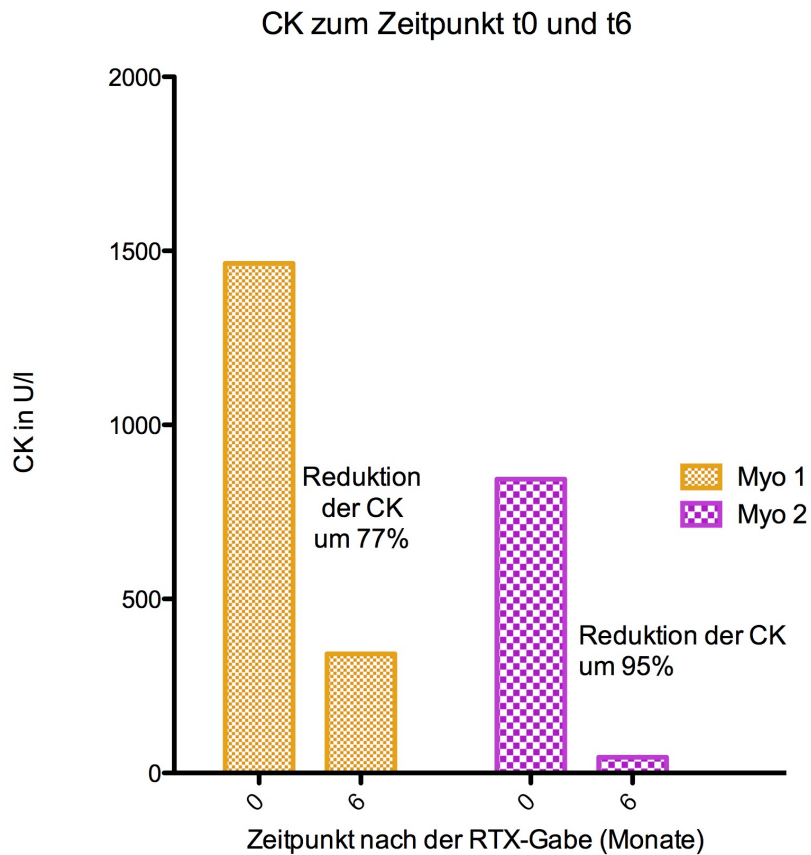


Abb. 36: Vergleich der Reduktion der CK vor der RTX-Gabe (t0) und 6 Monate nach der RTX-Gabe (t6) beider Patienten Myo 1 und Myo 2; x-Achse: Zeitpunkte; y-Achse: Höhe der CK in U/l.

Die CK war nach 6 Monaten um 77% bzw. 95% des Ausgangswertes gesunken.

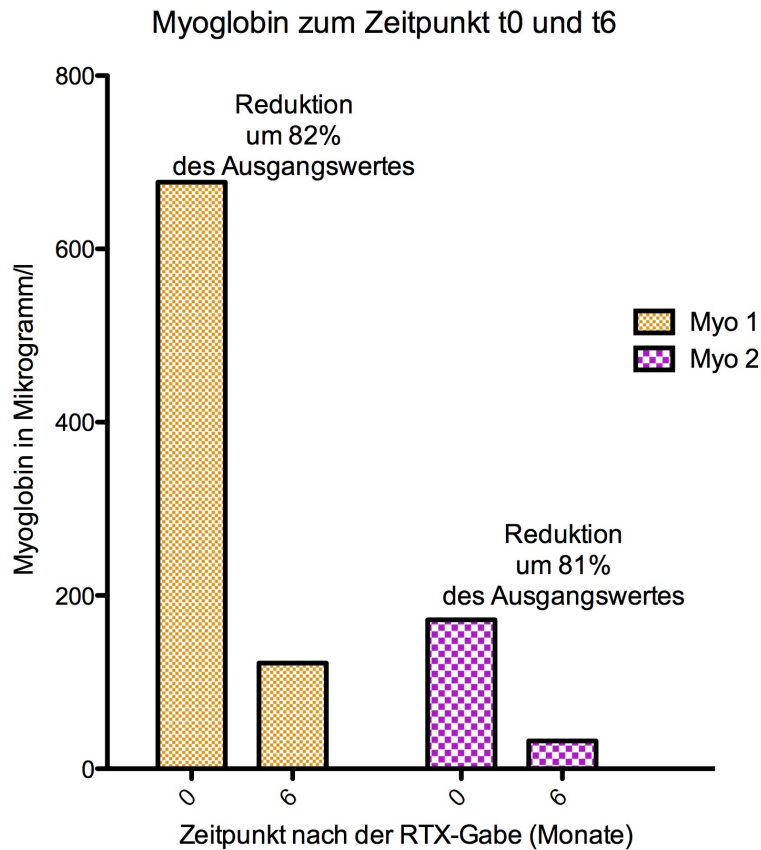


Abb. 37: Vergleich der Reduktion des Myoglobins 6 Monate nach der RTX-Gabe beider Patienten Myo 1 und Myo 2. X-Achse: Zeitpunkte; y-Achse: Höhe des Myoglobins in Mikrogramm/l.

Das Myoglobin sank bei beiden um 82% bzw. 81% des Ausgangswertes nach 6 Monaten.

Patientin Myo 1 erlitt eine Progression ihrer Erkrankung nach 7 Monaten in Form einer voranschreitenden kardialen Beteiligung, wobei differentialdiagnostisch kardiale Komplikationen im Rahmen der Lungenbeteiligung aufgrund der Sklerodermie in Frage kamen. Patientin Myo 2 blieb während des gesamten Beobachtungszeitraumes schubfrei.

Der Bedarf an Medikamenten änderte sich folgendermaßen:

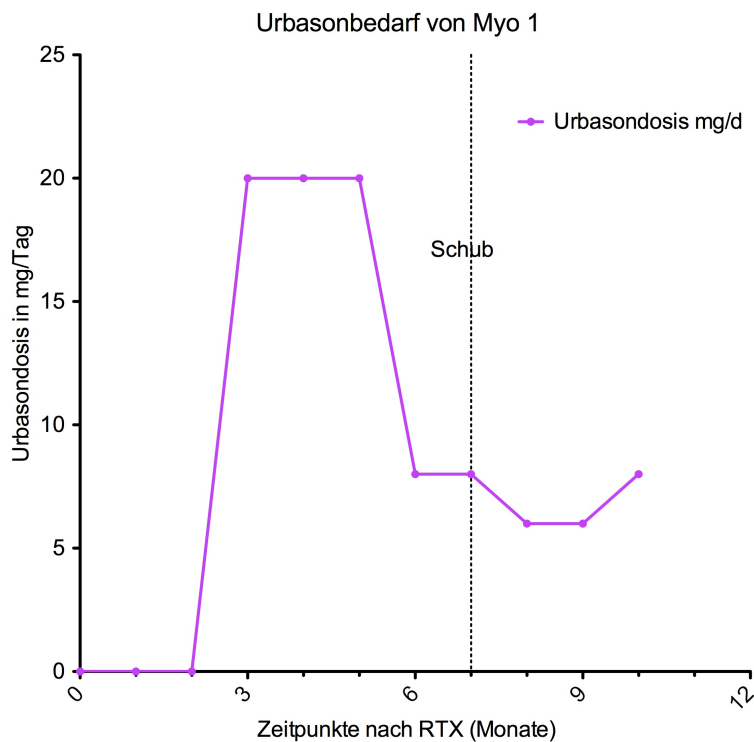


Abb. 38: Täglicher Urbasonbedarf von Patientin Myo 1; x-Achse: Zeitpunkte nach der RTX-Gabe in Monaten; y-Achse: Urbasondosis in mg/Tag. Gestrichelte Linie: Zeitpunkt des ersten Schubes

Während bei Patientin Myo 1 eine Urbasontherapie (=Methylprednisolontherapie) neu begonnen werden musste, konnte die Prednisolon-Dosis bei Patientin Myo 2 beibehalten und die MTX-Dosis im Verlauf sogar halbiert werden. Dennoch verringerten sich bei Patientin Myo 1 bereits vor der begonnenen Urbasongabe die CK und das Myoglobin deutlich, so dass bereits unabhängig von der täglichen Urbasongabe eine serologische Verbesserung eingetreten war. Die Urbasontherapie wurde a.e. aufgrund der leicht angestiegenen CK bei weiterhin fallendem Myoglobin und zunehmendem Haarausfall bei besonders hohem subjektiven Leidensdruck begonnen. Im Verlauf konnte die CYC-Bolusdosis (von 1200mg alle 4 Wochen auf 1000mg alle 4 Wochen) verringert werden. Eine Therapie mit CYC wurde zuvor wegen einer ausgeprägten pulmonalen Beeinträchtigung im Rahmen der Sklerodermie begonnen.

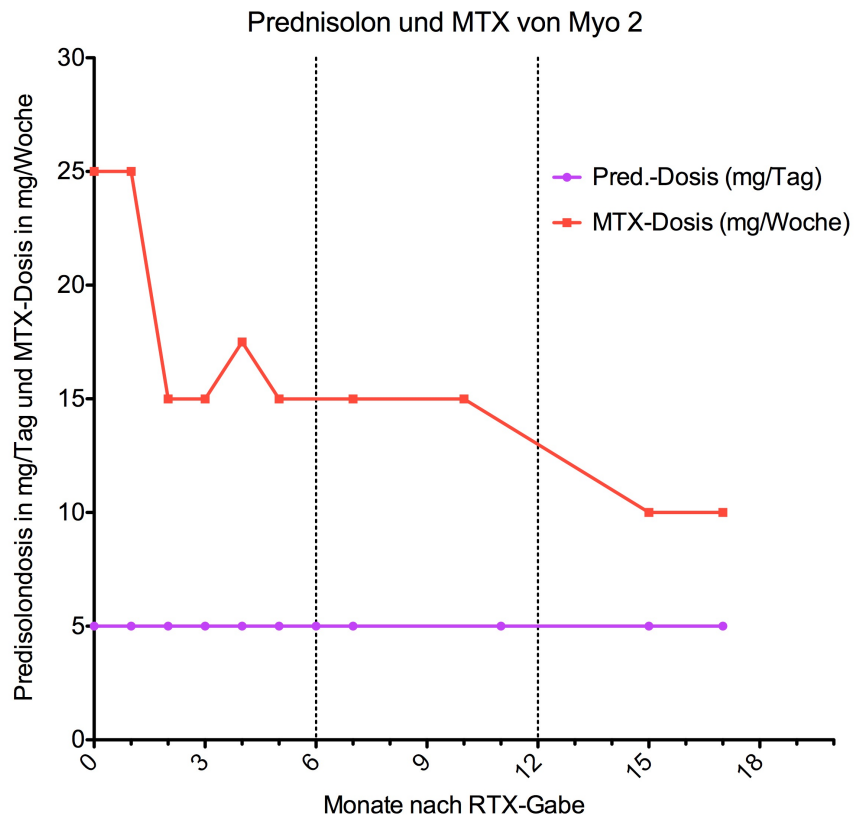


Abb. 39: Bedarf an täglichem Urbason und wöchentlichem MTX von Patientin Myo 2; x-Achse: Zeitpunkte nach der RTX-Gabe in Monaten; y-Achse: Urbasondosis in mg/Tag und MTX-Dosis in mg/Woche.

Zusammenfassend haben sich bei beiden Patientinnen die serologischen Parameter deutlich verbessert, Patientin Myo 2 profitierte jedoch klinisch deutlich mehr und ausdauernder als Patientin Myo 1.

Die Patientin Myo 1 verstarb 11 Monate nach der RTX-Gabe an einer Antibiotika-assoziierten Kolitis.

4. Diskussion

In dieser Arbeit wurden die Auswirkungen einer (off-label durchgeführten) RTX-Therapie bei Patienten dreier verschiedener entzündlich-rheumatischer Multisystemerkrankungen untersucht.

Da dies eine retrospektive Studie ist und somit nicht von allen Patienten zu denselben Zeitpunkten Daten vorlagen, führten wir Vorwerte weiter (z.B. Medikamentendosierungen) oder nahmen einen linearen Verlauf zwischen 2 Messwerten an (z.B. Krankheitsaktivität, Laborparameter), wodurch die Annahme falscher Messwerte nicht ganz auszuschließen war. In ähnlicher Weise ist man jedoch bisher auch in anderen Studien vorgegangen (157).

4.1 Systemischer Lupus Erythematodes

4.1.1 Rituximab reduziert die Krankheitsaktivität bei therapierefraktärem Systemischen Lupus Erythematodes

Von 13 untersuchten Patienten sprachen 12 auf die RTX-Therapie an. Die statistische Auswertung bezog sich allein auf die Responder, da nur ein einziger Non-Responder existierte. Dieser Non-Responder wurde gesondert dargestellt.

Anhand der klinischen Verbesserung, welche die Patienten zu unterschiedlichen Zeitpunkten erreichten und anhand der mehrmonatigen schubfreien Zeiten lässt sich eine Wirksamkeit von RTX ableiten.

Einen Hinweis auf die Wirksamkeit von RTX bei therapierefraktären Patienten gab es bereits in mehreren Fallstudien (104, 108-111). Es konnten u.a. eine Einsparung an Glukokortikoiden und eine Reduktion des SLEDAI-Scores bei insgesamt gutem Ansprechen auf RTX gezeigt werden. Die Remissionsdauer war teilweise deutlich länger als in unserer Kohorte (schubfreier Median von 33 Monaten (104) versus 11,5 Monate bei uns). Die schubfreien Intervalle betragen bei uns 4 bis 19 Monate, was sich mit dem Ergebnis von Favas und Isenberg deckte (99). Die Hälfte der Responder, also sechs Patienten, erfuhr frühestens 12 Monate nach der RTX-Gabe einen erneuten Schub.

Der SLEDAI, als Maß für die Krankheitsaktivität, sank signifikant von durchschnittlich 17 Punkten auf durchschnittlich 4 Punkte nach der RTX-Gabe. Beschränkt man die Betrachtung der Symptomatik auf die Klinik und lässt serologische Marker außer Acht, so erreichten zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach der RTX-Gabe sogar zwei Drittel der Responder einen SLEDAI-Wert von 0 oder 1. Das heißt, dass es bei mehr als der

Hälfte der Responder zu einem Verschwinden bzw. einer extremen Reduktion der klinischen Krankheitsaktivität laut SLEDAI kommt. In Anbetracht dessen, dass es sich um therapierefraktäre Patienten handelte, ist dies ein bemerkenswertes Ergebnis.

Einzelne Veränderungen der jeweiligen Organbereiche, die im SLEDAI nicht erfasst werden konnten, spiegelten sich im BILAG wider. Alle Responder erfuhren eine Verbesserung im BILAG, welche innerhalb der ersten 6 Monate im Median signifikant war. So besserte dieser sich mindestens von A zu B, B zu C oder C zu D, was für Jonsdottir et al. ein Maß für eine klinisch bedeutsame Verbesserung war (106). Im besten Falle wurde bei 1 Patientin eine komplette Remission erreicht (ausschließlich BILAG-E und -D). Eine Teilremission, welche durch die Abwesenheit von BILAG-A und -B charakterisiert war, wurde von 4 Patienten erreicht. Somit erreichten 5 der 12 Patienten eine deutliche Verbesserung der klinischen Symptomatik, nach den Kriterien, die auch Merrill et. al. in der EXPLORER-Studie anwandten (97). Allerdings ist bei therapierefraktären Patienten auch als Erfolg zu werten, wenn die Krankheitsprogression aufgehalten werden kann oder aber die klinische Aktivität von hohen auf mittlere oder niedrige Level herabgesetzt werden kann. So erging es den hier untersuchten Patienten, welche alle, bis auf eine, eine Reduktion der Krankheitsaktivität erfuhren, was zuvor mit der Standardmedikation nicht möglich gewesen war. Somit war die RTX-Therapie bei 12 von 13 Patienten erfolgreich.

Bei der Einteilung der Schweregrade der Krankheitsschübe haben wir uns an der EXPLORER-Studie orientiert. Demnach erlitten 5 Patienten einen schweren Schub in Form eines BILAG-A, 2 erlitten einen leichten Schub mit 2 neuen BILAG-B und bei 3 Patienten steigerte sich der SLEDAI-Score um 4 Punkte. Die anderen Patienten wurden nach einer gewissen Zeit nicht mehr durch unsere Einrichtung betreut, so dass der letzte Untersuchungszeitpunkt als Ende der schubfreien Zeit gewertet wurde. Die schubfreien Intervalle könnten jedoch durchaus länger angedauert haben, da angenommen werden kann, dass die Patienten andernfalls vermutlich wieder die Charité aufgesucht hätten. Somit bleibt offen, ob unsere Patienten nicht doch wesentlich längere schubfreie Intervalle gehabt haben, ähnlich wie die Patienten bei Vital et al. (104). Leider waren jedoch keine weiteren ausreichenden Informationen über die niedergelassenen, weiterbehandelnden Ärzte zu ermitteln gewesen.

Eine Patientin zeigte bei chronischer Zystitis aufgrund von anatomischen Gegebenheiten zu jedem Untersuchungszeitpunkt einen positiven Nachweis von

Bakterien im Urin, weshalb die Urinuntersuchungen/renalen Parameter nicht in die Auswertung einbezogen werden konnten. Dies könnte sich vorteilhaft für die Auswertung ausgewirkt haben im Sinne einer nicht wahrgenommenen renalen Beteiligung. Im Verlauf war bei dieser Patientin eine deutliche Reduktion des SLEDAI-Scores von 16 auf 2 Punkte in den restlichen Organsystemen zu verzeichnen, was einer nur noch geringen Krankheitsaktivität entsprach. Es bestand vor der RTX-Gabe keine renale Beteiligung des SLE.

Neben der klinischen Verbesserung gelang es ebenfalls, einen Glukokortikoid-sparenden Effekt zu erzielen. Dies beschrieben bereits Pepper et al. (107). Sie konnten zeigen, dass zwei Drittel der 18 Patienten ihrer Studie entweder völlig auf Glukokortikoide verzichten konnten oder zumindest die Dosis deutlich reduziert werden konnte.

Die Reduktion des Bedarfs an GK sank bei unseren SLE-Patienten signifikant 3 Monate nach der RTX-Gabe. Dies ist ein wichtiger Faktor, da der Langzeitgebrauch von GK zu erheblichen Nebenwirkungen führen kann (120). Thamer et. al. empfehlen eine Reduktion auf unter 5mg Prednisolon-Äquivalent/Tag und sagten aus, dass mit einer Erhöhung der Glukokortikoid-Dosis auch das Risiko für damit assoziierte Organschäden steige. Dieses Ziel konnte nicht von allen unserer SLE-Patienten erreicht werden. Der Median lag nach 3 bzw. 6 Monaten nach der RTX-Gabe bei 10 mg/Tag im Vergleich zu 13,75 mg/Tag vor der RTX-Therapie.

Besonders Patienten mit einer Kumulativdosis Prednisolon von > 540mg pro Monat benötigten laut Thamer et al. eine alternative Therapie zur Einsparung von Glukokortikoiden (120). Zonana-Nacach et al. fanden Zusammenhänge zwischen der kumulativen Glukokortikoiddosis und dem vermehrten Auftreten von Osteoporose, symptomatischer koronarer Herzkrankheit und Katarakten sowie Schlaganfällen (119).

4.1.2 Verhalten der immunologischen Parameter unter Rituximab

Ein Nachteil unserer retrospektiven Analyse war das Fehlen der Ausgangs- und Folgewerte der B-Zell-daten von einigen Patienten. Nichts desto trotz sprachen Wirkungsweise von RTX, bisherige Erfahrungen, die Klinik und immunologische sowie serologische Marker unserer Patienten für die Wirksamkeit von RTX. Die von einigen Patienten vorhandenen B-Zell-Daten bestätigten eine erfolgreiche B-Zell-Depletion

nach RTX. Des Weiteren existierten bereits zahlreiche Studien, welche den Erfolg von RTX bezüglich der B-Zell-Depletion belegten.

Die Komplementspiegel stiegen signifikant, was zu der erfolgreichen Reduktion des klinischen Krankheitsgeschehens passt.

Die Reduktion der Anti-dsDNA-Ak-Titer erreichte ihr Maximum nach 3 Monaten. Nach 6 Monaten befand sich der Median trotz erneutem Anstieg noch immer unterhalb des Medianes des Ausgangsniveaus. Die Veränderungen waren nicht statistisch signifikant; allerdings gilt es auch hier, die niedrige Fallzahl zu beachten. Dass auch nach der RTX-Applikation noch Anti-dsDNA-Ak sezerniert werden, passt zu der Annahme, dass nicht nur kurzlebige Plasmazellen/-blasten Autoantikörper sezernieren, sondern dass langlebige Plasmazellen in sog. Überlebensnischen von RTX mangels CD20-Oberflächenantigen unangetastet das Krankheitsgeschehen aufrecht erhalten können (58-61). Des Weiteren konnte für die RA gezeigt werden, dass Plasmazellen trotz RTX-Infusion im Darm überleben und somit weiterhin aktiv das Krankheitsgeschehen unterhalten könnten (160). Vielleicht trifft dies ebenfalls für den SLE zu oder ist zumindest eine mögliche Erklärung, warum bestimmte Antikörper persistieren. In der zitierten Studie bei der RA betrifft dies allerdings nur IgA-sezernierende Plasmazellen.

Die einzige Patientin, die eine komplette und langanhaltende Remission erreichen konnte, wies einen Abfall der Anti-dsDNA-Ak-Titer in den Normbereich nach 3 Monaten auf. Der Titer stieg in den folgenden 4 Monaten wieder kontinuierlich an, wobei die Verbesserung der Klinik/Remission noch bis 19 Monate nach der RTX-Applikation anhielt. Bei dieser Patientin konnte eine erfolgreiche BZD nachgewiesen werden. Der Verlauf dieser Patientin lieferte Hinweise, dass Autoantikörper maßgeblich an der Pathogenese des SLE beteiligt sind. Es hat anscheinend erst eine gewisse Zeit in Anspruch genommen, bis zum einen genügend kurzlebige Plasmablasten gebildet wurden und zum anderen ausreichend Schaden durch die Autoantikörper angerichtet werden konnte, um klinisch dann auch in Erscheinung zu treten oder aber die Antikörper waren nach der RTX-Gabe weniger pathogen. Laut Cheng et al. reichen die langlebigen Plasmazellen in den Nischen aus, ob nun im KM oder in entzündetem Gewebe, um – zumindest bei Mäusen – das Krankheitsgeschehen beim SLE auszulösen und aufrecht zu erhalten. Sie schlagen vor, gezielt ebendiese Zellen therapeutisch anzugehen (161). Vielleicht hätten die anderen Responder von einer erneuten RTX-Gabe noch mehr profitiert und dann ebenfalls einen kompletten Rückgang der Anti-dsDNA-Ak aufgewiesen, andererseits macht eine erneute RTX-

Gabe bei bereits erfolgreicher BZD keinen Sinn. Außerdem gibt es weitere Mechanismen, die in der Pathogenese eine Rolle spielen. So treten B-Zellen auch regulatorisch in Aktion, interagieren mit T-Zellen und besitzen opsonierende Eigenschaften (5, 57, 67-70). Die gezeigte klinische Wirksamkeit trotz nur noch inkompletter BZD bei der o.g. Patientin könnte somit dafür sprechen, dass B-Zellen auch über andere Mechanismen eine Rolle in der Pathogenese des SLE spielen. Denkbar wäre demnach, dass durch RTX eine Veränderung der Interaktion der B- und T-Zellen und ein verändertes Zytokinmilieu nach Reduktion der pathologischen kurzlebigen Plasmablasten und -zellen entstanden ist.

Hätten B-Zell-Daten aller Patienten vorgelegen, wäre sicherlich interessant gewesen, ob bei unserer Kohorte der Erfolg einer kompletten (vs. einer inkompletten) B-Zell-Depletion einen Einfluss auf die Effektivität von RTX bezüglich des klinischen Verlaufes gehabt hätte. In der EXPLORER-Studie war dies nicht der Fall, allerdings erfüllte dort RTX auch nicht die Zielkriterien (98). Vital et al. hingegen beschrieben einen Unterschied im Therapieerfolg zwischen kompletter und inkompletter B-Zell-Depletion. Des Weiteren ging dort einem Schub eine Repopulation der Gedächtnis-B-Zellen voraus (104).

Laut Jonsdottir et al. bedeutete eine höhere Ausgangszahl an CD19+ B-Zellen eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen früheren Schub (106). Lazarus et al. schlagen bei hohen Ausgangszahlen für CD19+ B-Zellen eine aggressivere B-Zell-Depletion vor, um die Erfolgschancen zu erhöhen (114). Denkbar wäre auch eine zusätzliche direkte Depletion mittels CD19-Antikörpern (162).

Bei der RA fand sich eine Repopulation der peripheren B-Zellen nach 6 bis 10 Monaten nach RTX-Applikation (163-166). Ein etwas längerer schubfreier Zeitraum (12 Monate bei der Hälfte der Patienten) fand sich bei unseren SLE-Patienten, sodass über einen standardmäßigen weiteren RTX-Zyklus nach beispielsweise 12 Monaten nachgedacht werden sollte. Entsprechend den Daten von Turner-Stokes et al. könnten dann auch solche Patienten profitieren, die beim ersten Zyklus nicht oder nur kurzzeitig auf RTX angesprochen haben (115). Alternativ könnte auch der Ausgangswert der B-Zellzahlen ausschlaggebend für Dosis-Findung sein.

4.1.3 Prädiktoren für ein Ansprechen auf Rituximab beim Systemischen Lupus Erythematodes

Laut Bootsma et al. sollte nicht erst auf eine klinische Verschlechterung gewartet werden, sondern bereits die serologische Aktivität behandelt werden, um das Outcome der Patienten zu verbessern (167). Tseng et al. orientierten sich bei klinisch stabilen Patienten am Komplementspiegel und am Titer der Anti-dsDNA-Ak, um auf pathologische Veränderungen mit der Gabe von GK oder anderen Immunsuppressiva zu reagieren (168). Allein an der serologischen Aktivität orientierte man sich bei dem einzigen Non-Responder.

Wie auch in anderen Studien gab es bei uns Non-Responder. Die einzige Patientin, die nicht von der RTX-Gabe profitierte, zeigte eine geringe initiale Reduktion der Anti-dsDNA-Ak, jedoch erfuhr sie nach 3 Monaten einen Anstieg der Ak-Titer gefolgt von einem Multiorganversagen nach Stomarückverlagerung mit Anastomoseninsuffizienz (protektives Stoma nach ausgeprägter stattgehabter intestinaler SLE-Beteiligung 1 Jahr zuvor). Es ist daher im Nachhinein nicht klar, wie sich Operation, RTX und SLE gegenseitig beeinflusst haben könnten. Die Anti-dsDNA-Ak stiegen nach der OP weiter an. Diese Patientin erlitt nach der RTX-Gabe des Weiteren eine Unverträglichkeitsreaktion, weshalb die 2. RTX-Gabe abgebrochen werden musste. Der Komplementverbrauch sank nur geringfügig und die C3-Werte blieben weit unterhalb des Normbereiches. Interessanterweise lag eine komplette B-Zell-Depletion nach der RTX-Gabe vor. Dies könnte bedeuten, dass auch die geringere Dosis an RTX für eine B-Zell-Depletion ausreichend war. Im Nachhinein ist nicht zu klären, ob die intestinale Beteiligung sich auch ohne OP verschlechtert hätte. Vielleicht ist aber gerade die BZ-Depletion verantwortlich für den komplizierten postoperativen Verlauf. Diese Patientin passt auch nicht zu den restlichen Patienten unserer Kohorte, da sie lediglich serologische Aktivität zum Zeitpunkt der RTX-Gabe zeigte, wohingegen die anderen Patienten vordergründig aufgrund ihrer klinischen Aktivität RTX erhielten. Man wollte es bei dieser Patientin allerdings erst gar nicht zu einer klinischen Verschlechterung kommen lassen, da sie zuvor bereits einen komplikationsreichen Verlauf ihrer Erkrankung erfahren hatte.

Eine Möglichkeit der Therapieerweiterung wäre eine Kombination von RTX mit anderen Medikamenten, auch Biologika. In unserer Kohorte fand keine Bestimmung der BlyS-/BAFF-Level vor und während der RTX-Therapie statt. Im Rahmen der personalisierten

Medizin sollte dies jedoch in Betracht gezogen werden, da Patienten mit hohen Ausgangswerten für BLYS-/BAFF eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen früheren Schub zu haben scheinen (105). Denkbar wäre auch eine Kombination von Rituximab und Belimumab bei Patienten mit besonders hohem BLYS-/BAFF-Level.

Bei Ng et al. bestand ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Komplementverbrauchs vor RTX und der schubfreien Zeit (123). Dies konnten wir nicht nachweisen. Ebenso wenig hatte der initiale Komplementverbrauch einen Einfluss auf die maximale Reduktion der Aktivitätsparameter (BILAG, SLEDAI). Wir untersuchten des Weiteren, ob es zusätzlich einen Zusammenhang zwischen dem initialen Komplementverbrauch und der Reduktion der Anti-dsDNA-Ak nach RTX gegeben hat. Wir konnten diesen Zusammenhang in umgekehrter Form beobachten. Bei uns hatten statistisch gesehen die Patienten mit niedrigerem initialen Komplement eine höhere Anti-dsDNA-Ak-Titer-Reduktion nach 3 Monaten als solche mit höherem initialen Komplement. Allerdings ist unsere Fallzahl zu gering, um eine generelle Ableitung daraus zu ziehen. Denkbar wäre eine Reduktion des Komplementverbrauches nach Reduktion der AAK-vermittelten Immunreaktionen durch die RTX-Applikation aufgrund einer verminderten Sekretion der AAK durch Plasmazellen und dadurch verminderte Oponierung bzw. Abräumreaktionen bei verminderter Bildung von Immunkomplexen. Zwischen der Höhe der Anti-dsDNA-Ak-Titer vor RTX und der schubfreien Zeit bzw. der maximalen Punktreduktion der Aktivitätsindizes konnte kein statistischer Zusammenhang gefunden werden. Ebenso hatte die Höhe der Krankheitsaktivität vor der RTX-Gabe statistisch gesehen keine Auswirkung auf die schubfreie Zeit. Wir konnten daher für unsere kleine Kohorte keine Parameter finden, die eine Vorhersage über die Effektivität von RTX betreffend erlauben und eine Vorhersage über die schubfreie Zeit möglich machen. Hier muss erneut die geringe Fallzahl bei der statistischen Auswertung berücksichtigt werden.

Ein weiterer Prädiktor könnte der Anti-ENA-Titer sein, denn laut Ng et al. sprechen hohe Anti-ENA-Titer für einen frühen Schub. Somit sind Bestimmungen der Antikörperprofile empfehlenswert (123).

Es ist sinnvoll, ein B-Zell-Profil vor und während der Rituximab-Therapie zu bestimmen, da eine Persistenz von Gedächtnis-B-Zellen die Wahrscheinlichkeit für das Versagen einer B-Zell-Depletion durch RTX erhöht (116).

4.1.4 Einfluss von Begleittherapien

Die Begleittherapien hatten bei unserem Patientenkollektiv statistisch gesehen keinen Einfluss auf die Effektivität von RTX. Dies könnte daran gelegen haben, dass allen Patienten gemein war, dass konservative Therapien nicht ausreichten, um die Krankheitsaktivität zu reduzieren und somit eine Art gemeinsame Ausgangsposition bestand. In der EXPLORER-Studie waren beispielsweise Patienten mit zuvor erfolgter CYC-Gabe ausgeschlossen worden (98). Bei unserer Kohorte bestand kein Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne parallele CYC-Therapie.

Das Fehlen eines Vorteils von RTX bei der EXPLORER-Studie könnte daran liegen, dass die Standardtherapie bei einem Großteil der Patienten wirkt, und somit bei einem unselektierten Kollektiv Unterschiede zwischen Standardtherapie und RTX nicht auffallen. Schließlich ist nach jahrelanger Erfahrung davon auszugehen, dass die Standardtherapie bei einem Großteil der Patienten nicht unwirksam ist. Des Weiteren durften die Patienten der Placebogruppe die Glukokortikoid-Dosis unbegrenzt steigern, was zur Verfälschung der Ergebnisse geführt haben könnte, da Glukokortikoide potente Immunsuppressiva sind.

In der LUNAR-Studie wurden therapierefraktäre Patienten ausgeschlossen. Damit ist diese Patientenkohorte ebenfalls nicht mit unserer vergleichbar. Dort wurde RTX als Initialtherapie bei Lupusnephritis verabreicht (100). Bei unserem vorher therapierefraktären Patientenkollektiv konnte anhand des BILAG-Scores gezeigt werden, dass die Nierenbeteiligung über die gesamte Gruppe mit einer Gesamtreduktion der BILAG-Punkte um 50% deutlich verbessert werden konnte.

4.1.5 Fazit für eine Rituximab-Therapie des Systemischen Lupus Erythematoses

Laut unseren Daten profitierten therapierefraktäre Patienten von der RTX-Gabe, so dass es sinnvoll wäre, eine großangelegte Studie mit ausschließlich therapierefraktären Patienten durchzuführen. Dann könnte auch herausgefiltert werden, welche dieser therapierefraktären Patienten am ehesten von RTX profitieren könnten. In unserer Arbeit war dafür die Fallzahl zu gering, um hierzu valide Informationen oder weitere Hinweise zu erhalten. Laut der Übersichtsarbeit von Wiesik-Szewczyk et al. würden therapierefraktäre Patienten mehr als therapienaive Patienten von einer RTX-Gabe profitieren (111). Es sieht tatsächlich so aus, als hätten die retrospektiven Studien mit therapierefraktären Patienten mehr Erfolg gehabt, als die kontrollierten Phase-III-Studien EXPLORER und LUNAR. Es gibt bereits mehrere Fallstudien die unsere

Ergebnisse bestätigen, wie z.B. Bang et al., die sich von Anfang an auf therapierefraktäre Patienten konzentriert hatten (110). Letztlich ist es wichtig im Sinne einer personalisierten Medizin genau die Faktoren zu finden, die den Erfolg einer Therapie mit RTX wahrscheinlich machen.

Außer Frage steht die Notwendigkeit einer konsequenten Bestimmung der B-Zell-Zahlen vor und nach der RTX-Gabe. Diesbezüglich ist wie oben diskutiert, eine weitere RTX-Gabe zu erwägen, um die Anzahl der Responder möglicherweise zu vergrößern bzw. das schubfreie Intervall zu verlängern.

Letztlich ist eine der Herausforderungen einer Studie mit therapierefraktären Patienten die Definition von „Erfolg“, denn darin unterscheiden sich viele Studien. Bei therapierefraktären Patienten ist dieser Begriff sicher etwas weiter zu fassen, als bei therapienaiven Patienten.

4.2 Granulomatose mit Polyangiitis

4.2.1 Rituximab ist effektiv bei therapierefraktären Patienten mit Granulomatose mit Polyangiitis

Rituximab wurde im März 2013 von der EMA als Induktionstherapie für die GPA und die Mikroskopische Polyangiitis in Kombination mit GK offiziell zugelassen (84).

Alle unsere 6 GPA-Patienten profitierten von der RTX-Gabe, welche bereits vor der Zulassung off-label erfolgte. Die mittlere schubfreie Zeit betrug 7 Monate und es fand bei allen Patienten eine Punktreduktion im BVAS-Score statt, jedoch erreichte keiner der Patienten eine komplette Remission mit einem BVAS-Score von 0 Punkten, wie dies beispielsweise bei 76% der Responder in der RAVE-Studie der Fall war (126, 127). Der mittlere BVAS-Punktwert fiel von 9,5 auf 2 Punkte. Dabei reduzierte sich nicht nur die Ausprägung der Symptome sondern auch die Vielfalt der Symptome, was einen erheblichen Gewinn an Lebensqualität bedeutet haben kann. Laut Holle et al. soll RTX bei vaskulitischen Veränderungen besser wirken als bei granulomatösen, insbesondere retroorbitalen Veränderungen (139). Wir konnten feststellen, dass prozentual gesehen, der Anteil der Augenbeteiligung zusammen mit der HNO-Beteiligung den größten Anteil der verbleibenden Symptomatik nach der RTX-Gabe ausmachte, was zur Annahme von Holle et al. passt. Bei Jones et al. konnten jedoch genau diese retroorbitalen sowie endobronchiale granulomatöse Veränderungen durch RTX besonders gut therapiert werden (130). Erneut ist hier unsere geringe Fallzahl zu beachten.

Bei einer durchschnittlichen schubfreien Zeit von 7 Monaten scheint der Vorschlag von Jones et al. sinnvoll zu sein, prophylaktisch insgesamt 3 Zyklen RTX nach je 6 Monaten zu verabreichen (130). Somit ist bei der GPA ein kürzeres Intervall notwendig als beim SLE. Polachek führte bei besonders schweren Verläufen erfolgreich eine weitergehende Erhaltungstherapie mit RTX durch (129). Einige unserer GPA-Patienten erhielten aufgrund des guten Ansprechens auf die RTX-Gabe nach unserem Beobachtungszeitraum ebenfalls erneute RTX-Zyklen, was jedoch nicht Gegenstand dieser Arbeit ist. Bei der Auswertung der radiologischen Befunde unserer Patienten fiel allerdings auf, dass bei 2 der 6 Patienten besonders nach einem 2. RTX-Zyklus die pulmonalen granulomatösen Veränderungen regredient waren. Es wäre daher interessant, in einer größer angelegten Studie diesem Hinweis nachzugehen. Es könnte, wie von Jones et al. beschrieben, für ein besonders gutes Ansprechen pulmonaler Veränderungen sprechen oder auch Argumente dafür liefern, dass ein weiterer Zyklus besonders sinnvoll sein könnte (130).

Im Bezug auf die Dosierung können wir für unsere Kohorte keine endgültige Aussage treffen, da 5 der 6 Patienten insgesamt je 2000mg RTX erhielten und nur eine Patientin insgesamt 1500mg erhielt. Auch wenn genau diese Patientin das kürzeste schubfreie Intervall aufzeigt, kann anhand der Fallzahl keine allgemeine Schlussfolgerung gezogen werden, dass weniger RTX auch weniger Therapieerfolg bedeutet. Laut Jones et al. hat die Dosierung der einzelnen Applikationen keinen Einfluss auf den Therapieerfolg (130). Smith et al. schlagen 1g Rituximab in Intervallen von 6 Monaten vor (169). Knight et al. haben in ihrer retrospektiven Studie die erfolgreiche Anwendung von 1g RTX in zweiwöchigem Abstand alle 6 Monate als Erhaltungstherapie für therapierefraktäre Patienten darstellen können (170). Laut Zulassung durch die EMA sollten bei einer RTX-Therapie 4x375mg/m² Körperoberfläche im wöchentlichen Intervall gegeben werden in Kombination mit Glukokortikoiden.

Als Begleittherapie erhielten 5 unserer 6 Patienten kurz vor oder während der RTX-Therapie zusätzlich CYC, was durchaus von Vorteil gewesen sein könnte. Schon Mansfield et al. gaben CYC in niedriger Dosierung parallel zu RTX (141).

Nur eine Patientin erhielt kein CYC. Interessant wäre eine Untersuchung, ob die additive CYC-Applikation einen vorteilhaften Effekt hat. Laut der RAVE-Studie war RTX im Vergleich zur Standardtherapie mit CYC+GK gefolgt von AZA zunächst überlegen und nach 12 Monaten gleichwertig (126, 127).

Die GPA-Patienten profitierten von der RTX-Therapie durch einen Glukokortikoid-sparenden Effekt. So sank der Verbrauch statistisch signifikant, was sich wiederum positiv auswirkt im Hinblick auf mögliche Langzeitfolgen der GK-Gabe (s.o.).

Henes et al. schlagen Leflunomid als Remissionserhaltungstherapie vor (133). Sicher ist hier wünschenswert, ein geeignetes Medikament zu finden, welches das Intervall zur nächsten RTX-Gabe verlängern könnte, um Nebenwirkungen und Kosten zu sparen und eine stabile Remission zu erlangen. Wie oben bereits beschrieben wird derzeit ein 6-monatiges Intervall für die RTX-Zyklen bevorzugt. Die angewandte RTX-Dosis zur Erhaltungstherapie ist je nach Studie unterschiedlich. Z.B konnten Calich et al. zeigen, dass 500mg alle 6 Monate ausreichen, um ein Rezidiv zu verhindern (171). Besada et al. zeigten gute Ergebnisse bei einer jährlichen Verabreichung von 2g RTX für durchschnittlich 5 Zyklen (172).

Laut Azar et al. profitierten die Patienten in ihrer retrospektiven Studie von einem parallel zu RTX verabreichten Standardtherapeutikum (AZA, MTX oder MMF) im Vergleich zur RTX-Monotherapie (173). Bereits für die RA konnte ein Vorteil einer Kombinationstherapie von RTX mit MTX gegenüber RTX alleine gezeigt werden (174, 175).

Aktuell laufen 2 Studien zur Erhaltungstherapie mit bzw. nach RTX. Die MAINRITSAN-Studie zeigt vorläufig gute Ergebnisse zugunsten RTX (140). In der RITAZAREM-Studie wird untersucht, ob RTX als Erhaltungstherapie gegenüber AZA überlegen ist. Die Studie ist unter www.ClinicalTrials.gov mit der Identifikationsnummer NCT01697267 einzusehen (176).

4.2.2 Verhalten der c-ANCA-Titer unter Rituximab bei der Granulomatose mit Polyangiitis

Der Median der c-ANCA-Titer sank von 103,5 U/ml auf 53,75 bzw. 33,8 U/ml nach 3 bzw. 6 Monaten. 5 der 6 Patienten hatten bereits vor RTX einen erhöhten Titer für c-ANCA. Die Patientin mit der kürzesten schubfreien Zeit wies vor RTX c-ANCA-Titer im Normbereich auf und zeigte keinen Anstieg der AAK-Titer zum Zeitpunkt des Schubes auf. Laut Jones et al. hätte es allerdings keinen Einfluss, ob die c-ANCA-Titer vor der RTX-Gabe im Normbereich waren oder nicht (130). Radiologisch fiel bei der c-ANCA-negativen Patientin jedoch zum Zeitpunkt des Schubgeschehens eine Progredienz der granulomatösen Veränderungen auf. Hier wäre denkbar, dass RTX nicht ausreichend in der Lage war, lokal in den granulomatösen Veränderungen zu wirken, bzw. der

periphere AAK-Titer keine Aussage über die lokalen granulomatösen Veränderungen treffen kann. In der RAVE-Studie hatten die c-ANCA-Titer keine Vorhersagekraft bezüglich der schubfreien Zeit. Auch konnten Miloslavsky et al. keinen Zusammenhang zwischen der Höhe der peripheren B-Zellzahl und dem c-ANCA-Titer finden (125). Hier wäre abermals denkbar, dass B-Zellen in den Granulomen von RTX nicht ausreichend depletiert werden und daher weiterhin c-ANCA durch Plasmazellen/-blasten produziert werden können, die allerdings peripher in unterschiedlichem Maße detektierbar sind. Wie schon weiter oben bemerkt, gibt es die Granulome betreffend unterschiedliche Ergebnisse. Jedoch korrelierte in Untersuchungen von Stegemann et al. die Persistenz von c-ANCA nach Induktions-Therapie mit einer höheren Wahrscheinlichkeit des Rückfalls der Krankheit (34).

Bei Keogh et al. hatte eine wieder normalisierte B-Zell-Population mit unterschiedlicher Latenz zu einem Schub geführt, unabhängig vom ANCA-Titer (135).

Bei 2 unserer 6 GPA-Patienten lag der c-ANCA-Titer nach der RTX-Gabe im Normbereich. Ein Anstieg der c-ANCA-Titer, der einem Schub vorausging, war bei lediglich 2 der 6 Patienten zu verzeichnen. 4 der 6 Patienten hatten ein c-ANCA-Titer-Anstieg nach dem Schub. Die Art des Schubes schien nicht im Zusammenhang mit dem Zeitpunkt des Anstieges der c-ANCA-Titer zu stehen. Insgesamt erlaubten somit auch bei unseren Patienten die c-ANCA-Titer keine Vorhersagen, was das schubfreie Intervall anging. Leider fehlten uns bei den GPA-Patienten ausreichend B-Zell-Zahlen, um die B-Zell-Depletion und -Repopulation nachzuweisen. Allerdings konnte bereits wie oben erwähnt gezeigt werden, dass Rituximab auch bei der GPA erfolgreich B-Zellen depletiert und dass eine Repopulation mit einem Schubgeschehen assoziiert war (130). Bei Jones et al. konnte der zeitliche Zusammenhang zwischen peripherer B-Zell-Repopulation und Schub ähnlich wie bei Keogh et al. nicht hergestellt werden, da nicht alle Patienten mit Repopulation einen Schub erlitten und teilweise die Repopulation erst nach dem Schub detektierbar war. Smith et al. legten Daten vor, wonach bei wiederholten RTX-Zyklen eine Orientierung an peripheren B-Zell-Zahlen und c-ANCA-Titern nicht mehr sinnvoll war (169).

Zusätzlich kommen bei der GPA wie auch beim SLE regulatorische Funktionen der B-Zellen sowie ein verändertes Zytokinmilieu zum Tragen (s.o. unter SLE). Gerade in Granulomen ist die T-Zell-B-Zell-Interaktion von Bedeutung, was die c-ANCA-Titer zunächst etwas in den Hintergrund treten lässt.

In kleineren Studien wurde die Therapie anhand der c-ANCA-Titer ausgerichtet, wodurch eine Krankheitsprogression verhindert werden konnte (25). Größere Studien konnten diesen Erfolg nur zum Teil bestätigen (26), sodass die Frage nicht abschließend geklärt werden kann, ob die Orientierung an den c-ANCA-Werten sinnvoll ist.

4.2.3 Fazit für eine Rituximab-Therapie der Granulomatose mit Polyangiitis

Unsere Patienten profitierten allesamt von der RTX-Therapie, sodass von einem Therapieerfolg gesprochen werden kann, was die Bedeutung der B-Zellen an der Pathogenese dieser Erkrankung betont – direkt über Autoantikörper oder indirekt über T-Zell-Hilfe. Mittlerweile ist RTX hierzulande zugelassen (177). Aus damaliger und heutiger Sicht ist es interessant, wann bei welchen Patienten idealerweise ein erneuter RTX-Zyklus erfolgen sollte und welche Begleitmedikamente in welcher Dosierung die Applikations-Intervalle ggf. verlängern könnten. Bisherige Studien (s.o.) zeigen, dass eine Erhaltungstherapie mit RTX wirkungsvoll ist. Nun wäre es wünschenswert das Intervall ggf. zu verlängern bzw. die Intervalle individuell anpassen zu können, um Nebenwirkungen und Kosten zu sparen. Aktuell wird eine kontrolliert, randomisierte Phase-III-Studie von Pariser Krankenhäusern ausgewertet (MAINtenance of Remission Using RITuximab in Systemic ANCA-associated Vasculitis = MAINRITSAN) und die Effektivität von RTX im Vergleich zu Azathioprin als Erhaltungstherapie bei der GPA überprüft (84, 140).

4.3 Rituximab beim Sklerodermie-Polymyositis-Overlap-Syndrom

Beim Sklerodermie-Polymyositis-Overlap-Syndrom konnten wir die Daten von 2 Patienten retrospektiv auswerten. Bei diesen spiegelten sich zum Teil die Ergebnisse bereits durchgeführter Studien wider.

Unsere Patientinnen profitierten beide bezüglich der Muskelschmerzen und des Allgemeinbefindens. In der prospektiven Studie von Mahler blieben die Schmerzen unbeeinflusst, allerdings waren seine sowie unsere Anzahl an Patienten zu gering, um eine generelle Aussage zu treffen (151). Nach unserer Studie jedoch lohnt es sich, darauf erneut ein besonderes Augenmerk zu legen, da die zweite Patientin im Verlauf schmerzfrei wurde. Die kontrolliert randomisierte Studie von Oddis et al. lieferte ebenfalls Hinweise für die Wirksamkeit von RTX bei der Polymyositis, auch wenn

aufgrund des Studiendesigns keine klare Überlegenheit von RTX gezeigt werden konnte (149).

Wie auch z.B. bei Mahler et al. nutzten wir die Creatinkinase (CK) und zusätzlich Myoglobin als Parameter für die Krankheitsaktivität. Im Nachhinein konnte keine quantitative Aussage über die Muskelkraft getätigt werden, sodass ausschließlich die Laborparameter als objektives Maß für die Krankheitsaktivität herangezogen wurden. Die CK sank bereits nach 6 Monaten um 77% bzw. 95% und blieb bei beiden Patientinnen während des Untersuchungsintervalls niedriger als vor der RTX-Gabe. Bei der ersten Patientin fand nach 7 Monaten ein Schub statt, bei welchem sowohl die CK als auch das Myoglobin im Serum deutlich anstiegen. Bei der zweiten Patientin konnte nach 3 Monaten eine langandauernde Remission über einen Zeitraum von 21 Monaten erreicht werden. Danach endete der Beobachtungszeitraum.

Während de Visser bei allen Patienten einen GK-sparenden Effekt beobachten konnte, gelang dies bei unseren Patientinnen nicht (150). Während die erste Patientin bei leicht angestiegener CK, weiter fallendem Myoglobin, hohem subjektiven Leidensdruck und zunehmendem Haarausfall mit einer Urbasontherapie neu beginnen musste, konnte bei der zweiten Patientin die Prednisolontherapie zumindest stabil auf niedrigem Niveau beibehalten werden. Es zeigte sich allerdings, dass die zweite Patientin dafür die MTX-Dosis im Verlauf deutlich reduzieren konnte, ohne, wie eben schon erwähnt, die GK zu steigern. Dies ist ebenfalls als Erfolg zu werten, da somit toxische Medikamente reduziert werden konnten. Des Weiteren befand sich die Prednisolondosis bereits auf niedrigem Niveau.

Inwieweit die neu begonnene Urbasontherapie der ersten Patientin gewichtet werden muss, ist nicht sicher. Allerdings sanken sowohl die CK, als auch das Myoglobin bereits vor der zusätzlichen Glukokortikoidgabe und parallel verabreichtes Cyclophosphamid konnte reduziert werden. Die CK zeigte sich zum Zeitpunkt der Urbasongabe minimal steigend und fiel im Verlauf weiter ab. Zum Zeitpunkt des Schubes war bei progredienter Herzbeteiligung ein deutlicher Anstieg der CK zu sehen, dem das Myoglobin folgte. Allerdings ist nicht sicher, ob der Schub tatsächlich im Rahmen einer wieder aktiven Polymyositis zu sehen war und aber als Folge der progredienten Herzinsuffizienz bei pulmonaler Hypertonie aufgrund der Sklerodermie mit konsekutiv ausgeprägten kardialen Vitien.

Bei der ersten Patientin (Myo 1) wurden keine Anti-PM-Scl-Ak nachgewiesen wie bei Myo 2, dafür Anti-Scl-70-Ak. Vielleicht spielte diese Antikörperkonstellation eine Rolle beim Outcome, welches für Myo 1 schlechter als für Myo 2 war. Patienten mit nachweisbaren Anti-PM-Scl-Ak sollen nach Vanderghyest et al. eine bessere Prognose als solche ohne diese AAK haben (46). Unsere beiden Patientinnen entsprechen dieser Hypothese, allerdings ist die Fallzahl gering.

4.3.1 Fazit für eine Rituximab-Therapie des Sklerodermie-Polymyositis-Overlap-Syndroms

Insgesamt deutet die Verringerung der freigesetzten Muskelbestandteile (CK, Myoglobin) auf eine Eindämmung der immunologischen Pathomechanismen in der Muskulatur hin. Dies wiederum betont den Beitrag der B-Zellen an dieser Erkrankung, ob nun direkt durch die Produktion der Autoantikörper oder indirekt durch regulatorische Mechanismen.

Auch wenn die (Overlap-)Polymyositis vor allem eine T-Zell-dominierte Erkrankung ist, so finden sich in den Muskelgeweben Ansammlungen von B-Zellen und anderen immunologischen Zellen (148). Dass diese B-Zellen entscheidend zur Pathogenese beitragen, zeigen unsere Ergebnisse nach der BZD mit RTX. Zusammenfassend ist die RTX-Gabe trotz der neu begonnenen Urbasongabe bei der ersten Patientin als Erfolg zu werten, denn es führte im Vergleich zur Ausgangssituation zu einer langfristigen Verbesserung der Laborparameter als Maß für die Krankheitsaktivität und zu einer Verbesserung des subjektiven Zustandes in Form von verringerten bzw. sogar verschwundenen Muskelschmerzen. Bei Patientin Myo 2 befanden sich nach 3 Monaten Myoglobin und CK im Normbereich, was einer kompletten Remission der Laborparameter entsprach.

4.4 Verträglichkeit der B-Zell-Depletion mit Rituximab

Es traten bei 4 Patientinnen Unverträglichkeitsreaktionen auf. Diese jedoch fanden sich ausschließlich in der SLE-Gruppe. Davon waren eine von schwerer und vier von leichter Ausprägung. 3 dieser Patienten konnten die Zieldosis von RTX nicht erreichen, wobei wie oben beschrieben bisher weniger die Dosis, sondern vielmehr das Dosis-Intervall zu zählen scheint, wann bspw. ein erneuter RTX-Zyklus empfohlen wird.

Die Patientin mit der schweren Unverträglichkeitsreaktion (hämorrhagische Alveolitis) konnte nach intensivmedizinischer Therapie wieder ohne Residuen entlassen werden. Da die Symptomatik erst 2 Tage nach der RTX-Gabe auftrat, ist nicht vollkommen sicher, ob es sich um eine Unverträglichkeit von RTX handelte oder um eine Ausprägung des SLE.

Eine weitere Patientin entwickelte eine vorübergehende, aber leichte Neutropenie. Interventionsbedarf bestand nicht und es traten keine opportunistischen Infektionen auf. Zum einen fällt auf, dass ausschließlich die SLE-Patienten Unverträglichkeitsreaktionen erlitten hatten und zum anderen lag bei 2 der Patienten eine allergische Diathese vor, sodass unter Umständen keine Verallgemeinerung möglich ist.

Es gab keine schweren Infektionen. Die Unverträglichkeitsreaktionen fanden bei 3 Patienten im direkten zeitlichen Zusammenhang mit der RTX-Infusion statt.

Die Vortherapien waren bei allen 5 Patientinnen unterschiedlich und vielfältig und die Hälfte der Betroffenen erhielt parallel zur RTX-Gabe CYC. Es fand keine Bestimmung von Antikörpern gegen RTX (HACA=**H**uman **A**nti**C**himeric **A**ntibodies) statt, wie dies beispielsweise bei Merrill et al. erfolgt war. Bei der EXPLORER-Studie gab es sowohl in der Placebo- als auch in der RTX-Gruppe Infusionsreaktionen, welche in der Placebogruppe während der zweiten Applikation etwas geringer ausfielen (97). Insgesamt hatten die HACA bei Merrill et al. keinen Einfluss auf das Outcome nach der RTX-Gabe.

Zusammenfassend ist von einer guten Verträglichkeit in unserem Patientenkollektiv auszugehen, da weder Infektionen noch Unverträglichkeitsreaktionen mit Langzeitfolgen, noch Todesfälle auftraten.

5. Literaturverzeichnis

1. Marrack P, Kappler J, Kotzin BL. Autoimmune disease: why and where it occurs. *Nat Med.* 2001;7:899-905.
2. Janeway CA, Travers P. *Immunobiology : the immune system in health and disease ; [CD-ROM inside ; animations, videos and figures from the book].* New York [u.a.]: Garland Science; 2005:XXIII, 823.
3. Cusick MF, Libbey JE, Fujinami RS. Molecular mimicry as a mechanism of autoimmune disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2012;42:102-111.
4. Shirai T, Hirose S. Molecular pathogenesis of SLE. *Springer Semin Immunopathol.* 2006;28:79-82.
5. Wakeland EK, Liu K, Graham RR, Behrens TW. Delineating the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Immunity.* 2001;15:397-408.
6. Hochberg MC. Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1997;40:1725.
7. Petri M, Orbai AM, Alarcon GS et al. Derivation and validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2677-2686.
8. Tew GW, Rabbee N, Wolslegel K et al. Baseline autoantibody profiles predict normalization of complement and anti-dsDNA autoantibody levels following rituximab treatment in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2010;19:146-157.
9. Katz U, Zandman-Goddard G. Drug-induced lupus: an update. *Autoimmun Rev.* 2010;10:46-50.
10. Bombardier C, Gladman DD, Urowitz MB et al. Derivation of the SLEDAI. A disease activity index for lupus patients. *Arthritis & Rheumatism.* 1992;35:630-640.
11. Petri M, Buyon J, Kim M. Classification and definition of major flares in SLE clinical trials. *lupus.* 1999;8:685-691.
12. Petri M, Kim MY, Kalunian KC et al. Combined oral contraceptives in women with systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2005;353:2550-2558.
13. Hay EM, Bacon PA, Gordon C et al. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Q J Med.* 1993;86:447-458.
14. Vitali C, Bencivelli W, Isenberg DA et al. Disease activity in systemic lupus erythematosus: report of the Consensus Study Group of the European Workshop for Rheumatology Research. II. Identification of the variables indicative of disease

- activity and their use in the development of an activity score. The European Consensus Study Group for Disease Activity in SLE. *Clin Exp Rheumatol*. 1992;10:541-547.
15. Kallenberg CG. Pathophysiology of ANCA-associated small vessel vasculitis. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12:399-405.
 16. Tarabishy AB, Schulte M, Papaliadis GN, Hoffman GS. Wegener's granulomatosis: clinical manifestations, differential diagnosis, and management of ocular and systemic disease. *Surv Ophthalmol*. 2010;55:429-444.
 17. Pezzutto A, Ulrichs T, Burmester G-R. *Taschenatlas der Immunologie*. Thieme; 2006:360.
 18. Schilder AM. Wegener's Granulomatosis vasculitis and granuloma. *Autoimmun Rev*. 2010;9:483-487.
 19. Leavitt RY, Fauci AS, Bloch DA et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Wegener's granulomatosis. *Arthritis Rheum*. 1990;33:1101-1107.
 20. Bosch X, Guilabert A, Font J. Antineutrophil cytoplasmic antibodies. *The Lancet*. 2006;368:404-418.
 21. Falk RJ, Terrell RS, Charles LA, Jennette JC. Anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies induce neutrophils to degranulate and produce oxygen radicals in vitro. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 1990;87:4115.
 22. Rarok AA, Limburg PC, Kallenberg CGM. Neutrophil-activating potential of antineutrophil cytoplasm autoantibodies. *Journal of leukocyte biology*. 2003;74:3.
 23. Popa ER, Franssen CF, Limburg PC, Huitema MG, Kallenberg CG, Tervaert JW. In vitro cytokine production and proliferation of T cells from patients with anti-proteinase 3- and antimyeloperoxidase-associated vasculitis, in response to proteinase 3 and myeloperoxidase. *Arthritis Rheum*. 2002;46:1894-1904.
 24. Steinmetz OM, Velden J, Kneissler U et al. Analysis and classification of B-cell infiltrates in lupus and ANCA-associated nephritis. *Kidney Int*. 2008;74:448-457.
 25. Cohen Tervaert JW, Huitema MG, Sluiter WJ. Prevention of relapses in Wegener's granulomatosis by treatment based on antineutrophil cytoplasmic antibody titre. *The Lancet*. 1990;336:709-711.
 26. Boomsma MM, Stegeman CA, van der Leij MJ et al. Prediction of relapses in Wegener's granulomatosis by measurement of antineutrophil cytoplasmic antibody levels: a prospective study. *ANCA Associated vasculitis: occurrence, prediction,*

- prevention, and outcome of relapses. 2000;43:75.
27. Pfister H, Ollert M, Fröhlich LF et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies against the murine homolog of proteinase 3 (Wegener autoantigen) are pathogenic in vivo. *Blood*. 2004;104:1411.
 28. van der Geld YM, Hellmark T, Selga D et al. Rats and mice immunised with chimeric human/mouse proteinase 3 produce autoantibodies to mouse Pr3 and rat granulocytes. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66:1679.
 29. Bouaziz JD, Calbo S, Maho-Vaillant M et al. IL-10 produced by activated human B cells regulates CD4(+) T-cell activation in vitro. *Eur J Immunol*. 2010;40:2686-2691.
 30. Carter NA, Vasconcellos R, Rosser EC et al. Mice lacking endogenous IL-10-producing regulatory B cells develop exacerbated disease and present with an increased frequency of Th1/Th17 but a decrease in regulatory T cells. *J Immunol*. 2011;186:5569-5579.
 31. Pendergraft WF. 3rd, GA Preston, RR Shah, A. Tropsha, CW Carter Jr. and JC Jennette et al., Autoimmunity is triggered by cPR-3 (105-201), a protein complementary to human autoantigen proteinase-3. *Nat Med*. 2004;10:72-79.
 32. Popa ER, Stegeman CA, Kallenberg CG, Tervaert JWC. *Staphylococcus aureus* and Wegener's granulomatosis. *Arthritis research*. 2002;4:77-79.
 33. Stegeman CA, Cohen Tervaert JW, de Jong PE, Kallenberg CGM. Trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) for the prevention of relapses of Wegener's granulomatosis. *New England Journal of Medicine*. 1996;335:16-20.
 34. Stegeman CA, Tervaert JW, Sluiter WJ, Manson WL, de Jong PE, Kallenberg CG. Association of chronic nasal carriage of *Staphylococcus aureus* and higher relapse rates in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med*. 1994;120:12-17.
 35. Lapse N, Abdulahad WH, Kallenberg CG, Heeringa P. Immune regulatory mechanisms in ANCA-associated vasculitides. *Autoimmun Rev*. 2011
 36. Lovric S, Erdbruegger U, Kumpers P et al. Rituximab as rescue therapy in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a single-centre experience with 15 patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24:179-185.
 37. Luqmani RA, Bacon PA, Moots RJ et al. Birmingham Vasculitis Activity Score (BVAS) in systemic necrotizing vasculitis. *QJM*. 1994;87:671-678.
 38. Dalakas MC. The molecular and cellular pathology of inflammatory muscle diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 2001;1:300-306.
 39. Hoogendijk JE, Amato AA, Lecky BR et al. 119th ENMC international workshop:

- trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10–12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscular Disorders*. 2004;14:337-345.
40. van der Meulen MF, Bronner IM, Hoogendijk JE et al. Polymyositis: an overdiagnosed entity. *Neurology*. 2003;61:316-321.
 41. Dalakas MC. Immunotherapy of myositis: issues, concerns and future prospects. *Nat Rev Rheumatol*. 2010;6:129-137.
 42. Mastaglia FL. Inflammatory muscle diseases. *Neurol India*. 2008;56:263.
 43. Marguerie C, Bunn CC, Copier J et al. The clinical and immunogenetic features of patients with autoantibodies to the nucleolar antigen PM-Scl. *Medicine*. 1992;71:327.
 44. Oddis CV, Okano Y, Rudert WA, Trucco M, Duquesnoy RJ, Medsger Jr TA. Serum autoantibody to the nucleolar antigen PM-Scl. Clinical and immunogenetic associations. *Arthritis & Rheumatism*. 1992;35:1211-1217.
 45. Raijmakers R, Renz M, Wiemann C et al. PM-Scl-75 is the main autoantigen in patients with the polymyositis/scleroderma overlap syndrome. *Arthritis Rheum*. 2004;50:565-569.
 46. Vandergheynst F, Ocmant A, Sordet C et al. Anti-pm/scl antibodies in connective tissue disease: Clinical and biological assessment of 14 patients. *Clin Exp Rheumatol*. 2006;24:129-133.
 47. Marie I, Lahaxe L, Tiev K et al. [Idiopathic inflammatory myopathies with anti-PM-Scl antibodies: case series and literature review]. *Rev Med Interne*. 2010;31:540-544.
 48. Nakashima RM, Tsuneyo. Clinical and pathophysiological significance of myositis-specific and myositis-associated autoantibodies. *Int J Clin Rheumatol*. 2010;5:523-536.
 49. Altmeyer P. *Enzyklopädie der Dermatologie, Venerologie, Allergologie und Umweltmedizin*, Eintrag: Glukokortikoide, systemische. Springer-Verlag Berlin, Heidelberg. 2010
 50. Buttgereit F, da Silva JA, Boers M et al. Standardised nomenclature for glucocorticoid dosages and glucocorticoid treatment regimens: current questions and tentative answers in rheumatology. *Ann Rheum Dis*. 2002;61:718-722.
 51. Lafyatis R, York M, Marshak-Rothstein A. Antimalarial agents: closing the gate on

- Toll-like receptors? *Arthritis Rheum.* 2006;54:3068-3070.
52. Hahn BH. Targeted therapies in systemic lupus erythematosus: successes, failures and future. *Ann Rheum Dis.* 2011;70 Suppl 1:i64-i66.
 53. Tang C, Godfrey T, Stawell R, Nikpour M. Hydroxychloroquine in lupus: emerging evidence supporting multiple beneficial effects. *Intern Med J.* 2012
 54. Altmeyer P, Bacharach-Buhles M. Springer Enzyklopädie Dermatologie. Allergologie, Umweltmedizin Berlin: Springer. 2002
 55. Kazatchkine MD, Kaveri SV. Immunomodulation of autoimmune and inflammatory diseases with intravenous immune globulin. *N Engl J Med.* 2001;345:747-755.
 56. Nimmerjahn F, Ravetch JV. Anti-inflammatory actions of intravenous immunoglobulin. *Annu Rev Immunol.* 2008;26:513-533.
 57. Hiepe F, Dorner T. [Autoantibodies and antibody-secreting cells]. *Z Rheumatol.* 2005;64:389-395.
 58. Sze DMY, Toellner KM, De Vinuesa CG, Taylor DR, MacLennan I. Intrinsic constraint on plasmablast growth and extrinsic limits of plasma cell survival. *The Journal of experimental medicine.* 2000;192:813.
 59. Hoyer BF, Moser K, Hauser AE et al. Short-lived plasmablasts and long-lived plasma cells contribute to chronic humoral autoimmunity in NZB/W mice. *J Exp Med.* 2004;199:1577-1584.
 60. Radbruch A, Muehlinghaus G, Luger EO et al. Competence and competition: the challenge of becoming a long-lived plasma cell. *Nat Rev Immunol.* 2006;6:741-750.
 61. Slifka MK, Antia R, Whitmire JK, Ahmed R. Humoral immunity due to long-lived plasma cells. *Immunity.* 1998;8:363-372.
 62. Pihlgren M, Schallert N, Tougne C et al. Delayed and deficient establishment of the long-term bone marrow plasma cell pool during early life. *European Journal of Immunology.* 2001;31:939-946.
 63. Odendahl M, Mei H, Hoyer BF et al. Generation of migratory antigen-specific plasma blasts and mobilization of resident plasma cells in a secondary immune response. *Blood.* 2005;105:1614-1621.
 64. Yoshida T, Mei H, Dorner T et al. Memory B and memory plasma cells. *Immunol Rev.* 2010;237:117-139.
 65. Manz RA, Hauser AE, Hiepe F, Radbruch A. Maintenance of serum antibody levels. *Annu Rev Immunol.* 2005;23:367-386.

66. Anolik JH. B cell biology and dysfunction in SLE. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2007;65:182-186.
67. Jamin C, Morva A, Lemoine S, Daridon C, de Mendoza AR, Youinou P. Regulatory B lymphocytes in humans: a potential role in autoimmunity. *Arthritis Rheum.* 2008;58:1900-1906.
68. Perosa F, Prete M, Racanelli V, Dammacco F. CD20-depleting therapy in autoimmune diseases: from basic research to the clinic. *J Intern Med.* 2010;267:260-277.
69. Sfikakis PP, Boletis JN, Lionaki S et al. Remission of proliferative lupus nephritis following B cell depletion therapy is preceded by down-regulation of the T cell costimulatory molecule CD40 ligand: an open-label trial. *Arthritis Rheum.* 2005;52:501-513.
70. Liu K, Mohan C. Altered B-cell signaling in lupus. *Autoimmun Rev.* 2009;8:214-218.
71. Sanz I, Lee FE. B cells as therapeutic targets in SLE. *Nat Rev Rheumatol.* 2010;6:326-337.
72. Daridon C, Blassfeld D, Reiter K et al. Epratuzumab targeting of CD22 affects adhesion molecule expression and migration of B-cells in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R204.
73. Wallace DJ, Kalunian K, Petri MA et al. Efficacy and safety of epratuzumab in patients with moderate/severe active systemic lupus erythematosus: results from EMBLEM, a phase IIb, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Ann Rheum Dis.* 2013
74. Stohl W, Hiepe F, Latinis KM et al. Belimumab reduces autoantibodies, normalizes low complement levels, and reduces select B cell populations in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2012;64:2328-2337.
75. Furie R, Petri M, Zamani O et al. A phase III, randomized, placebo-controlled study of belimumab, a monoclonal antibody that inhibits B lymphocyte stimulator, in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3918-3930.
76. Manzi S, Sanchez-Guerrero J, Merrill JT et al. Effects of belimumab, a B lymphocyte stimulator-specific inhibitor, on disease activity across multiple organ domains in patients with systemic lupus erythematosus: combined results from two phase III trials. *Ann Rheum Dis.* 2012
77. Merrill JT. Ending the 50-year drought of FDA drug approval for SLE. *Bull NYU Hosp Jt Dis.* 2011;69:238-242.

78. Chugh PK. Lupus: novel therapies in clinical development. *Eur J Intern Med.* 2012;23:212-218.
79. Nestorov I, Papasouliotis O, Pena Rossi C, Munafo A. Pharmacokinetics and immunoglobulin response of subcutaneous and intravenous atacicept in patients with systemic lupus erythematosus. *J Pharm Sci.* 2010;99:524-538.
80. Dall'Era M, Chakravarty E, Wallace D et al. Reduced B lymphocyte and immunoglobulin levels after atacicept treatment in patients with systemic lupus erythematosus: results of a multicenter, phase Ib, double-blind, placebo-controlled, dose-escalating trial. *Arthritis Rheum.* 2007;56:4142-4150.
81. Pena-Rossi C, Nasonov E, Stanislav M et al. An exploratory dose-escalating study investigating the safety, tolerability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous atacicept in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2009;18:547-555.
82. Atacicept Phase II/III in Generalized Systemic Lupus Erythematosus (April SLE). 2008
83. Leget GA, Czuczman MS. Use of rituximab, the new FDA-approved antibody. *Curr Opin Oncol.* 1998;10:548-551.
84. (CHMP) EMACFMPFHU. mabthera.
85. Deans JP, Li H, Polyak MJ. CD20-mediated apoptosis: signalling through lipid rafts. *Immunology.* 2002;107:176-182.
86. Chan HT, Hughes D, French RR et al. CD20-induced lymphoma cell death is independent of both caspases and its redistribution into triton X-100 insoluble membrane rafts. *Cancer Res.* 2003;63:5480-5489.
87. Cragg MS, Glennie MJ. Antibody specificity controls in vivo effector mechanisms of anti-CD20 reagents. *Blood.* 2004;103:2738-2743.
88. Ivanov A, Beers SA, Walshe CA et al. Monoclonal antibodies directed to CD20 and HLA-DR can elicit homotypic adhesion followed by lysosome-mediated cell death in human lymphoma and leukemia cells. *J Clin Invest.* 2009;119:2143-2159.
89. Hultin LE, Hausner MA, Hultin PM, Giorgi JV. CD20 (pan-B cell) antigen is expressed at a low level on a subpopulation of human T lymphocytes. *Cytometry.* 1993;14:196-204.
90. Wilk E, Witte T, Marquardt N et al. Depletion of functionally active CD20+ T cells by rituximab treatment. *Arthritis Rheum.* 2009;60:3563-3571.
91. Haubitz M. Rituximab. *Nephrologe.* 2008;3:245-248.

92. Clynes RA, Towers TL, Presta LG, Ravetch JV. Inhibitory Fc receptors modulate in vivo cytotoxicity against tumor targets. *Nat Med.* 2000;6:443-446.
93. Sfikakis PP, Souliotis VL, Fragiadaki KG, Moutsopoulos HM, Boletis JN, Theofilopoulos AN. Increased expression of the FoxP3 functional marker of regulatory T cells following B cell depletion with rituximab in patients with lupus nephritis. *Clin Immunol.* 2007;123:66-73.
94. Vallerskog T, Gunnarsson I, Widhe M et al. Treatment with rituximab affects both the cellular and the humoral arm of the immune system in patients with SLE. *Clin Immunol.* 2007;122:62-74.
95. van der Kolk LE, Grillo-Lopez AJ, Baars JW, Hack CE, van Oers MH. Complement activation plays a key role in the side-effects of rituximab treatment. *Br J Haematol.* 2001;115:807-811.
96. Molloy ES, Calabrese LH. Progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with rheumatic diseases: are patients with systemic lupus erythematosus at particular risk? *Autoimmun Rev.* 2008;8:144-146.
97. Merrill JT, Neuwelt CM, Wallace DJ et al. Efficacy and safety of rituximab in moderately-to-severely active systemic lupus erythematosus: the randomized, double-blind, phase II/III systemic lupus erythematosus evaluation of rituximab trial. *Arthritis Rheum.* 2010;62:222-233.
98. Merrill J, Buyon J, Furie R et al. Assessment of flares in lupus patients enrolled in a phase II/III study of rituximab (EXPLORER). *Lupus.* 2011;20:709-716.
99. Favas C, Isenberg DA. B-cell-depletion therapy in SLE--what are the current prospects for its acceptance? *Nat Rev Rheumatol.* 2009;5:711-716.
100. Rovin BH, Furie R, Latinis K et al. Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: the Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study. *Arthritis Rheum.* 2012;64:1215-1226.
101. Specker C. [The LUNAR study: rituximab for lupus nephritis?]. *Z Rheumatol.* 2013;72:300-302.
102. Albert D, Dunham J, Khan S et al. Variability in the biological response to anti-CD20 B cell depletion in systemic lupus erythematosis. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1724-1731.
103. Looney RJ, Anolik JH, Campbell D et al. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum.* 2004;50:2580-2589.

104. Vital EM, Dass S, Buch MH et al. B cell biomarkers of rituximab responses in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3038-3047.
105. Cambridge G, Isenberg DA, Edwards JC et al. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: relationships among serum B lymphocyte stimulator levels, autoantibody profile and clinical response. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1011-1016.
106. Jonsdottir T, Gunnarsson I, Risselada A, Henriksson EW, Klareskog L, van Vollenhoven RF. Treatment of refractory SLE with rituximab plus cyclophosphamide: clinical effects, serological changes, and predictors of response. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:330-334.
107. Pepper R, Griffith M, Kirwan C et al. Rituximab is an effective treatment for lupus nephritis and allows a reduction in maintenance steroids. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24:3717-3723.
108. Diaz-Lagares C, Croca S, Sangle S et al. Efficacy of rituximab in 164 patients with biopsy-proven lupus nephritis: pooled data from European cohorts. *Autoimmun Rev.* 2012;11:357-364.
109. Braun-Moscovici Y, Butbul-Aviel Y, Guralnik L et al. Rituximab: rescue therapy in life-threatening complications or refractory autoimmune diseases: a single center experience. *Rheumatol Int.* 2013;33:1495-1504.
110. Bang SY, Lee CK, Kang YM et al. Multicenter retrospective analysis of the effectiveness and safety of rituximab in Korean patients with refractory systemic lupus erythematosus. *Autoimmune Dis.* 2012;2012:565039.
111. Wiesik-Szewczyk E, Olesinska M. B-cell targeted therapy in systemic lupus erythematosus: potential of rituximab. *Biologics.* 2012;6:347-354.
112. Weidenbusch M, Rommele C, Schrotte A, Anders HJ. Beyond the LUNAR trial. Efficacy of rituximab in refractory lupus nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28:106-111.
113. Tokunaga M, Saito K, Kawabata D et al. Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:470-475.
114. Lazarus MN, Turner-Stokes T, Chavele KM, Isenberg DA, Ehrenstein MR. B-cell numbers and phenotype at clinical relapse following rituximab therapy differ in SLE patients according to anti-dsDNA antibody levels. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:1208-1215.
115. Turner-Stokes T, Lu TY, Ehrenstein MR, Giles I, Rahman A, Isenberg DA. The

- efficacy of repeated treatment with B-cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: an evaluation. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:1401-1408.
116. Sanz I. Connective tissue diseases: The conundrum of B cell depletion in SLE. *Nat Rev Rheumatol*. 2009;5:304-305.
 117. Tamimoto Y, Horiuchi T, Tsukamoto H et al. A dose-escalation study of rituximab for treatment of systemic lupus erythematosus and Evans' syndrome: immunological analysis of B cells, T cells and cytokines. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:821-827.
 118. Ramos-Casals M, Sanz I, Bosch X, Stone JH, Khamashta MA. B-cell-depleting therapy in systemic lupus erythematosus. *Am J Med*. 2012;125:327-336.
 119. Zonana-Nacach A, Barr SG, Magder LS, Petri M. Damage in systemic lupus erythematosus and its association with corticosteroids. *Arthritis Rheum*. 2000;43:1801-1808.
 120. Thamer M, Hernan MA, Zhang Y, Cotter D, Petri M. Prednisone, lupus activity, and permanent organ damage. *J Rheumatol*. 2009;36:560-564.
 121. Zahr ZA, Fang H, Magder L, Petri M. Predictors of corticosteroid tapering in SLE patients: the Hopkins Lupus Cohort. *Lupus*. 2013
 122. Danes I, Agusti A, Vallano A et al. Available evidence and outcome of off-label use of rituximab in clinical practice. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013
 123. Ng KP, Cambridge G, Leandro MJ, Edwards JC, Ehrenstein M, Isenberg DA. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: long-term follow-up and predictors of response. *Ann Rheum Dis*. 2007;66:1259-1262.
 124. Terrier B, Amoura Z, Ravaud P et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic lupus erythematosus: results from 136 patients from the French AutoImmunity and Rituximab registry. *Arthritis Rheum*. 2010;62:2458-2466.
 125. Miloslavsky E, Specks U, Merkel P et al. Clinical outcomes of remission induction therapy for severe ANCA-Associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2013
 126. Stone JH, Merkel PA, Spiera R et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363:221-232.
 127. Specks U, Merkel PA, Seo P et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med*. 2013;369:417-427.
 128. Jones RB, Tervaert JW, Hauser T et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med*. 2010;363:211-220.
 129. Polachek A, Caspi D, Elkayam O. Granulomatosis and polyangiitis: the rituximab

- option. *Isr Med Assoc J*. 2013;15:193-194.
130. Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2009;60:2156-2168.
 131. Roll P, Ostermeier E, Haubitz M et al. Efficacy and safety of rituximab treatment in patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides: results from a German registry (GRAID). *J Rheumatol*. 2012;39:2153-2156.
 132. Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O et al. Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis*. 2005;64:913-920.
 133. Henes JC, Fritz J, Koch S et al. Rituximab for treatment-resistant extensive Wegener's granulomatosis--additive effects of a maintenance treatment with leflunomide. *Clin Rheumatol*. 2007;26:1711-1715.
 134. Jones RB, Ferraro AJ, Chaudhry AN et al. A multicenter survey of rituximab therapy for refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2009;60:2156-2168.
 135. Keogh KA, Wylam ME, Stone JH, Specks U. Induction of remission by B lymphocyte depletion in eleven patients with refractory antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum*. 2005;52:262-268.
 136. Khan A, Lawson CA, Quinn MA, Isdale AH, Green MJ. Successful Treatment of ANCA-Negative Wegener's Granulomatosis with Rituximab. *Int J Rheumatol*. 2010;2010:846063.
 137. Walsh M, Jayne D. Rituximab in the treatment of anti-neutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis and systemic lupus erythematosus: past, present and future. *Kidney Int*. 2007;72:676-682.
 138. Rutgers A, Kallenberg CG. Refractory disease in antineutrophil cytoplasmic antibodies associated vasculitis. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24:245-251.
 139. Holle JU, Dubrau C, Herlyn K et al. Rituximab for refractory granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis): comparison of efficacy in granulomatous versus vasculitic manifestations. *Ann Rheum Dis*. 2012;71:327-333.
 140. Guillevin L. Rituximab for ANCA-associated vasculitides. *Clin Exp Rheumatol*. 2014;32:S118-S121.
 141. Mansfield N, Hamour S, Habib AM et al. Prolonged disease-free remission following rituximab and low-dose cyclophosphamide therapy for renal ANCA-

- associated vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26:3280-3286.
142. Erika H Noss DLH-SAMEW. Rituximab as therapy for refractory polymyositis and dermatomyositis. *the journal of rheumatology*. 2006;33:1021-1026.
 143. Eugen FEIST THOMASDO, HELMUT SORENSEN and GERD-R. BURMESTER. Longlasting Remissions After Treatment with Rituximab for Autoimmune Myositis[letter]. *the journal of rheumatology* 2008;35 (6):1230-1232.
 144. Gheita TA, Gheita HA, Kenawy SA. Rituximab restored the muscle power and rescued from a refractory fatal respiratory failure in a patient with elderly-onset polymyositis. *Joint Bone Spine*. 2011
 145. Mok CC, Ho LY, To CH. Rituximab for refractory polymyositis: an open-label prospective study. *The Journal of Rheumatology*. 2007;34:1864.
 146. Olivier Lambotte RK, Gwenola Maigne, Francois-Xavier Blanc, Cécile Goujard and Jean Francois Delfraissy. Efficacy of rituximab in refractory polymyositis. *the journal of rheumatology*. 2005;32:1369-1370.
 147. Dalakas MC. Inflammatory disorders of muscle: progress in polymyositis, dermatomyositis and inclusion body myositis. *Curr Opin Neurol*. 2004;17:561-567.
 148. Dalakas MC. Pathogenesis and therapies of immune-mediated myopathies. *Autoimmun Rev*. 2012;11:203-206.
 149. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis: a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum*. 2013;65:314-324.
 150. de Visser M. The efficacy of rituximab in refractory myositis: the jury is still out. *Arthritis Rheum*. 2013;65:303-306.
 151. Mahler EA, Blom M, Voermans NC, van Engelen BG, van Riel PL, Vonk MC. Rituximab treatment in patients with refractory inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50:2206-2213.
 152. Roche. Produktinformationen für Rituximab, vertrieben von Roche als MabThera.
 153. Ehrenstein MR, Conroy SE, Heath J, Latchman DS, Isenberg DA. The occurrence, nature and distribution of flares in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus: a rheumatological view. *Br J Rheumatol*. 1995;34:257-260.
 154. Ltd EPSR. BVAS calculator version 3.
 155. Gordon C, Sutcliffe N, Skan J, Stoll T, Isenberg DA. Definition and treatment of lupus flares measured by the BILAG index. *Rheumatology (Oxford)*. 2003;42:1372-1379.

156. Hay EM, Bacon PA, Gordon C et al. The BILAG index: a reliable and valid instrument for measuring clinical disease activity in systemic lupus erythematosus. *Q J Med.* 1993;86:447-458.
157. Furie RA, Petri MA, Wallace DJ et al. Novel evidence-based systemic lupus erythematosus responder index. *Arthritis Rheum.* 2009;61:1143-1151.
158. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T et al. A multicenter phase I/II trial of rituximab for refractory systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol.* 2007;17:191-197.
159. Stoll T, Stucki G, Malik J, Pyke S, Isenberg DA. Further validation of the BILAG disease activity index in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1996;55:756-760.
160. Mei HE, Frolich D, Giesecke C et al. Steady-state generation of mucosal IgA+ plasmablasts is not abrogated by B-cell depletion therapy with rituximab. *Blood.* 2010;116:5181-5190.
161. Cheng Q, Mumtaz IM, Khodadadi L, Radbruch A, Hoyer BF, Hiepe F. Autoantibodies from long-lived 'memory' plasma cells of NZB/W mice drive immune complex nephritis. *Ann Rheum Dis.* 2013;72:2011-2017.
162. Mei HE, Schmidt S, Dorner T. Rationale of anti-CD19 immunotherapy: an option to target autoreactive plasma cells in autoimmunity. *Arthritis Res Ther.* 2012;14 Suppl 5:S1.
163. De Vita S, Quartuccio L. Treatment of rheumatoid arthritis with rituximab: an update and possible indications. *Autoimmun Rev.* 2006;5:443-448.
164. Roll P, Palanichamy A, Kneitz C, Dorner T, Tony HP. Regeneration of B cell subsets after transient B cell depletion using anti-CD20 antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006;54:2377-2386.
165. Roll P, Tony HP. [Anti-CD20 therapy in rheumatoid arthritis]. *Z Rheumatol.* 2009;68:370-379.
166. Thurlings RM, Vos K, Gerlag DM, Tak PP. Disease activity-guided rituximab therapy in rheumatoid arthritis: the effects of re-treatment in initial nonresponders versus initial responders. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3657-3664.
167. Bootsma H, Spronk P, Derksen R et al. Prevention of relapses in systemic lupus erythematosus. *Lancet.* 1995;345:1595-1599.
168. Tseng CE, Buyon JP, Kim M et al. The effect of moderate-dose corticosteroids in preventing severe flares in patients with serologically active, but clinically stable, systemic lupus erythematosus: findings of a prospective, randomized, double-blind,

- placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3623-3632.
169. Smith RM, Jones RB, Guerry MJ et al. Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:3760-3769.
 170. Knight A, Hallenberg H, Baecklund E. Efficacy and safety of rituximab as maintenance therapy for relapsing granulomatosis with polyangiitis-a case series. *Clin Rheumatol.* 2014;33:841-848.
 171. Calich AL, Puechal X, Pugnet G et al. Rituximab for induction and maintenance therapy in granulomatosis with polyangiitis (Wegener's). Results of a single-center cohort study on 66 patients. *J Autoimmun.* 2014;50:135-141.
 172. Besada E, Koldingsnes W, Nossent JC. Long-term efficacy and safety of pre-emptive maintenance therapy with rituximab in granulomatosis with polyangiitis: results from a single centre. *Rheumatology (Oxford).* 2013;52:2041-2047.
 173. Azar L, Springer J, Langford CA, Hoffman GS. Rituximab with or without a conventional maintenance agent in relapsing granulomatosis with polyangiitis: A retrospective single-center study. *Arthritis Rheumatol.* 2014
 174. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum.* 2006;54:1390-1400.
 175. Emery P, Deodhar A, Rigby WF et al. Efficacy and safety of different doses and retreatment of rituximab: a randomised, placebo-controlled trial in patients who are biological naive with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate (Study Evaluating Rituximab's Efficacy in MTX iNadequate rEsponders (SERENE)). *Ann Rheum Dis.* 2010;69:1629-1635.
 176. Rituximab Vasculitis Maintenance Study (RITAZAREM)
 177. Smith RM, Jones RB, Jayne DR. Progress in treatment of ANCA-associated vasculitis. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:210.

6. Abkürzungsverzeichnis

A	Auge
AAG	Autoantigen
AAk	Autoantikörper
Ab	Abgeschlagenheit
Abb.	Abbildung
ACR	American College of Rheumatology
Ak	Antikörper
ANA	Antinukleäre Antikörper
ASCT	Autologe Stammzelltransplantation
AZA	Azathioprin
BILAG	British Isle Lupus Assessment Group
bS	blutiger Schnupfen
BVAS	Birmingham Vasculitis Activity Score
BVAS/WG	BVAS für M. Wegener, heute GPA
BZ	B-Zelle
BZD	B-Zell-Depletion
c-ANCA	zytoplasmatische Antineutrophilen-Cytoplasma-Antikörper
CD	Cluster of Differentiation
CHL	Chlorambucil
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CiA	Ciclosporin A
CK	Creatinkinase
CYC	Cyclophosphamid
DEI	Disease Extent Index
ECLAM	European Consensus Lupus Activity Measurement
ENA	Extractable nuclear antigen
GIT	Gastrointestinaltrakt
GK	Glukokortikoide
GPA	Granulomatose mit Polyangiitis
H	Haut
HACA	Human AntiChimeric Antibodies
HCQ	Hydroxychloroquin

Hp	Hämatopoetisches System
i.v.	intravenös
Ig	Immunglobuline
IVIG	intravenöse Immunglobuline
KOF	Körperoberfläche
KR	Kardiorespiratorisches System
Lu	Lunge
MMF	Mycophenolatmofetil
MSB	Multisystembeteiligung
MTX	Methotrexat
My	Myalgien
N	Niere
NNH	Nasennebenhöhlen
O	Ohr
PB	Plasmablast
PM	Polymyositis
PML	Progressive multifokale Leukenzephalopathie
PPA	Plasmapherese
PR-3	Proteinase 3
Pred	Prednisolon
PZ	Plasmazelle
RA	Rheumatoide Arthritis
RTX	Rituximab
S. aureus	Staphylococcus aureus
SLE	Systemischer Lupus Erythematoses
SLEDAI	SLE Disease Index
SRI	SLE Responder Index
Tab.	Tabelle
TLR	Toll-like-Rezeptor
TNF- α	Tumornekrose-Faktor- α
TZ	T-Zelle
V	Vaskulitis
vs.	versus

ZNS Zentrales Nervensystem

7. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Nadja Haasler, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „**Retrospektive Analyse der B-Zell-depletierenden Therapie mit Rituximab bei therapierefraktären Patienten mit einer systemischen Autoimmunerkrankung des rheumatischen Formenkreises**“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

8. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

9. Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Falk Hiepe für Überlassung des Themas, die Begleitung während der Entstehung der Arbeit sowie für seine ausdauernde, freundliche Unterstützung und Beratung bei allen auftauchenden Fragen. Des Weiteren möchte ich mich bei meiner Betreuerin Dr. med. Bimba Hoyer bedanken und auch beim gesamten Team der Rheumatologie der Charité, Mitte, insbesondere bei Herrn Dr. med. Udo Schneider für seine Unterstützung bei der Datenakquise. Meinen Eltern, Schwiegereltern und meinem Ehemann Alexander danke ich dafür, dass sie mir den Rücken frei gehalten haben und stets hinter mir standen.

10. Anhang

Tab. 4: Kriterien für die Punktevergabe im SLEDAI

(modifiziert nach http://dgrh.de/fileadmin/media/Praxis___Klinik/Kriterien/PDFs/12-SLE-03.pdf)

Kriterium	Nähere Beschreibung	Punkte
Anfall	Beginn vor kurzem	8
Psychose		8
Psychoorganisches Syndrom		8
Sehstörung	Retinale Veränderungen	8
Hirnnervenstörung	Neu beginnende sensorische oder motorische Neuropathie, bei der die Hirnnerven betroffen sind	8
Lupus-Kopfschmerz	Schwerer, anhaltender Kopfschmerz; kann migräneartig sein; kein Ansprechen auf Analgetika	8
Zerebrovaskulärer Insult	Neu beginnend; Ausschluss einer Arteriosklerose	8
Vaskulitis	Ulzeration; Gangrän; schmerzhafte Fingernötchen; periungualer Infarkt; Splitterblutungen oder Nachweis einer Vaskulitis durch Biopsie oder Angiogramm	8
Arthritis	Mehr als 2 Gelenke mit Schmerz und Entzündungszeichen (Empfindlichkeit, Schwellung, Erguss)	4
Myositis	Schwäche oder Schmerzen proximaler Muskeln, erhöhte Kreatinphosphokinase oder Aldolase oder Nachweis einer Myositis mittels Veränderungen im EMG oder Biopsie	4
Harnzylinder	Granuläre Zylinder oder Erythrozyten-Zylinder	4
Hämaturie	> 5 Erythrozyten im Mikroskopierfeld bei 400facher Vergrößerung	4
Proteinurie	> 0,5 g/24h; neu oder Steigerung um 0,5 g/24h	4
Pyurie	> 5 Leukozyten im Mikroskopierfeld bei 400facher Vergrößerung	4
Erythem	Neubeginn oder erneutes Auftreten	2
Alopezie	Neubeginn oder erneutes Auftreten; diffus oder als Alopecia areata	2
Schleimhautulzera	Oral oder nasal; neu oder erneut	2
Pleuritis	Pleuritischer Schmerz im Brustkorb, mit Pleurareiben oder Erguss oder Verdickung der Pleura	2
Perikarditis	Perikardialer Schmerz und min. eines der folgenden Merkmale: Reiben, Erguss, Bestätigung durch EKG oder Echokardiogramm	2
Komplementerniedrigung	Verringerte Werte für CH50, C3 oder C4 unterhalb des Normwertes des jeweiligen Labors	2
Erhöhte Anti-dsDNA-Antikörper	Oberhalb des Normwertes des jeweiligen Labors	2
Fieber	> 38°C	1
Thrombozytopenie	< 100.000/µl	1
Leukopenie	< 3.000/ µl	1

Tab. 5: Organe/ Organsysteme für die Bestimmung des BILAG-Scores

Modifiziert nach Hay et al., 1993

ALLGEMEIN		47. Aseptische Nekrose (J/N)	()
1. Fieber	()		
2. ungewollter Gewichtsverlust von > 5%	()	CARDIOVASKULÄR & RESPIRATORISCH	
3. Lymphadenopathie, Splenomegalie	()	48. Pleuroperikardiale Schmerzen	()
4. Fatigue/Malaise/Lethargie	()	49. Dyspnoe	()
5. Anorexie/Übelkeit/Erbrechen	()	50. Herzversagen	()
		51. Pleurareiben	()
MUKOKUTAN		52. Erguss (perikardial oder pleural)	()
6. Makulopapulöser Ausschlag -schwer, aktiv (oder diskoid/bullös)	()	53. Milder oder intermittierender Brustschmerz	()
7. Makulopapulöser Ausschlag - mild	()	54. Progressive Röntgen-Thorax-Veränderungen der Lungenfelder (J/N)	()
8. Aktive diskoidale Läsionen – generalisiert	()	55. Progressive Röntgen-Thorax-Veränderungen der Herz-Größe (J/N)	()
9. Aktive diskoidale Läsionen – lokal inkl. Lupus profundus	()	56. EKG-Nachweis einer Perikarditis oder Myokarditis (J/N)	()
10. Alopezie (stark, aktiv)	()	57. Kardiale Arrhythmien inkl. Tachykardien > 100 ohne gleichzeitiges Fieber (J/N)	()
11. Alopezie (mild)	()	58. Verschlechterung der Lungenfunktion um min. 20% (J/N)	()
12. Pannikulitis (schwer)	()	59. Zytologischer Nachweis einer inflammatorischen Lungenkrankheit (J/N)	()
13. Angio-Ödem	()		
14. Ausgedehnte Schleimhautulzeration	()	VASKULITIS	
15. Kleine mukosale Ulzera	()	60. Ausgeprägte kutane Vaskulitis inkl. Ulzera	()
16. Schmetterlingserythem	()	61. Akutes Abdomen aufgrund einer Vaskulitis	()
17. Subkutane Knötchen	()	62. Wiederkehrende Thromboembolien (exkl. Schlaganfälle)	()
18. pernioische Hautläsionen	()	63. Raynaud-Syndrom	()
19. Periunguales Erythem	()	64. Livedo reticularis	()
20. Geschwollene Finger (J/N)	()	65. Oberflächliche Phlebitis	()
21. Sklerodaktylie (J/N)	()	66. Milde kutane Vaskulitis (Nagelfalz, digital, Purpura, Urtikaria)	()
22. Calcinosis Cutis (J/N)	()	67. Thromboembolie (exkl. Schlaganfall) (J/N)	()
23. Telangiektasien (J/N)	()		
NEUROLOGISCH			
24. Verschlechterung der Bewusstseinslage	()		
25. Akute Psychose oder Delirium oder Verwirrheitszustände	()	RENAL	
26. Ohnmachtsanfälle	()	68. Systolischer Blutdruck (mm Hg) (Wert)	()
27. Schlaganfall	()	69. Diastolischer Blutdruck (mm Hg) (Wert)	()
28. Aseptische Meningitis	()	70. Zunehmende Hypertonie (J/N)	()
29. Mononeuritis multiplex	()	71. Urin-Stix: Protein (+ = 1, ++ = 2, +++ = 3) (Wert)	()
30. Aufsteigende oder transverse Myelitis	()	72. Protein im 24-Stunden-Sammelurin (g) (Wert)	()
31. Periphere oder zentrale Neuropathie	()	73. Neu dokumentierte Proteinurie > 1g/d (J/N)	()
32. Papillenödem(cyloid bodies)	()	74. Nephrotisches Syndrom (J/N)	()
33. Chorea	()	75. Kreatinin (Plasma/Serum) (Wert)	()
34. Zerebelläre Ataxie	()	76. Kreatinin-Clearance/GFR ml/min (Wert)	()
35. Starke Kopfschmerzen	()	77. Aktives Sediment im Urin (J/N)	()
36. Organische Depression	()	78. Histologischer Nachweis einer aktiven Nephritis – innerhalb der letzten 3 Monate (J/N)	()
37. Organic brain syndrome inkl. Pseudotumor cerebri	()		
38. Episodischer Migräne-artiger Kopfschmerz	()		
MUSKULOSKELETAL		HÄMATOLOGIE	
39. Gesicherte Myositis (Bohan & Peter)	()	79. Hämoglobin g/dl (Wert)	()
40. Schwere Polyarthritis (mit Funktionsverlust)	()	80. Leukozyten x 10 ⁹ /l (Wert)	()
41. Arthritis	()	81. Neutrophile x 10 ⁹ /L (Wert)	()
42. Tendinitis	()	82. Lymphozyten x 10 ⁹ /L (Wert)	()
43. Milde chronische Myositis	()	83. Thrombozyten x 10 ⁹ /L (Wert)	()
44. Arthralgie	()	84. Nachweis aktiver Hämolyse (J/N)	()
45. Myalgie	()	85. Positiver Coomb's Test (J/N)	()
46. Tendinöse Kontrakturen/Defomitäten (J/N)	()	86. Evidence of circulating anticoagulant (J/N)	()