

Inhibitoren des Komplementsystems:

Erweiterung des therapeutischen Spektrums steht vor der Tür

Zusammenfassung

Das Komplementsystem wird in der Transfusionsmedizin meist wegen seiner pathophysiologischen Rolle bei hämolytischen Transfusionsreaktionen beachtet. Darüber hinaus spielt es bei vielen Erkrankungen eine wesentliche Rolle: Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH), atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom (aHUS), Myasthenia gravis, Kälteagglutinin-Krankheit, Glomerulopathien, antikörpervermittelte akute Abstoßung von Nierentransplantaten, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, Antiphospholipidsyndrom und weitere. Eculizumab, ein humanisierter monoklonaler Antikörper gegen den Komplementfaktor C5 ist der erste zugelassene Komplementinhibitor und ist die Standardtherapie bei behandlungsbedürftigen Patienten mit PNH oder aHUS. Dieser Erfolg zeigte das therapeutische Potential einer Komplementinhibition und stimulierte die Entwicklung weiterer Komplementinhibitoren, von denen viele inzwischen das Stadium klinischer Prüfungen (Phase I bis III) erreicht haben. Diese werden in diesem Beitrag vorgestellt. Es kann in naher Zukunft eine Erweiterung des Spektrums verfügbarer Komplementinhibitoren erwartet werden, welche neue Therapieoptionen für hämolytische Erkrankungen und darüber hinaus eröffnen.

Summary

The complement system plays an important role in the pathophysiology of hemolytic transfusion reaction. This aspect is particularly noted in transfusion medicine. In addition, a deregulated complement systems is a crucial component in many other disorders, e.g. paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH), atypical hemolytic uremic syndrome (aHUS), myasthenia gravis, cold agglutinin disease, glomerulopathies, antibody-mediated acute graft rejection after kidney transplantation, inflammatory bowel disorders, antiphospholipid syndrome and many others. Eculizumab, a humanized monoclonal antibody against the complement factor C5 is a first-in-class complement inhibitor and currently the standard of care for patients with PNH or aHUS who require treatment. The success of eculizumab therapy in these two rare disorders demonstrated the therapeutic potential of targeted complement inhibition and prompted the development of further complement inhibitors, many of which now have reached phase I to phase III clinical trials. This review summarizes the current status of this development. We can expect a rapidly growing armamentarium of complement inhibitors which will open new treatment options for hemolytic disorders and beyond.

EINLEITUNG

Das Komplementsystem ist ein wesentlicher Teil des angeborenen Immunsystems. Es erfüllt eine wichtige Rolle bei der Elimination von apoptotischen Zellen und bei der Infektabwehr. Es ist ein multifunktionales System mit vielen Interaktionen (**Abbildung 1**). Das Komplementsystem besteht aus Proteinen, welche durch proteolytische Spaltung kaskadenförmig aktiviert werden (siehe aktueller Übersichtsartikel über Komplementaktivierung und Regulation¹). Es kann durch verschiedene Auslöser aktiviert werden: durch Bindung von Antikörpern an ihr Antigen beim klassischen Weg oder durch das Mannosebindende Lektin (MBL) beim Lektinweg (**Abbildung 2**). Der alternative Weg der Komplementaktivierung zeigt eine kontinuierliche Basisaktivität, welche durch Infektionen oder Kontakt mit Fremdoberflächen massiv verstärkt werden kann. Durch die kaskadenförmige Aktivierung entstehen Spaltprodukte und Proteinkomplexe mit zahlreichen Funktionen, u. a. Anaphylatoxine mit inflammatorischer und immunregulierender Wirkung, Opsonisierung von Pathogenen und der Membranangriffskomplex, welcher zu Porenbildung in der Zellmembran führen kann. Auch gibt es zwischen dem Komplementsystem und dem

Gerinnungssystem zahlreiche Interaktionen in beide Richtungen². Diese Systeme werden auch als ein einheitliches System aus Serinproteasen gesehen³. Durch Schutzmechanismen auf der Zelloberfläche und durch ein komplexes Gleichgewicht zwischen Aktivierung und Inhibitoren wird eine überschießende Komplementaktivierung verhindert und gesunde Körperzellen sind geschützt. Bei sehr starker Komplementaktivierung (z.B. bei hämoly-

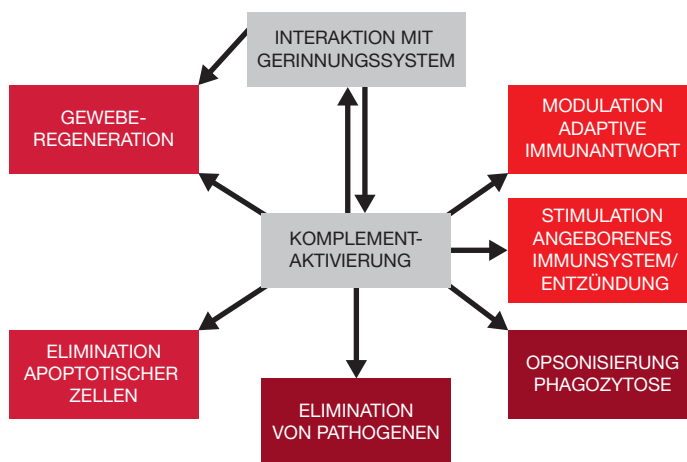
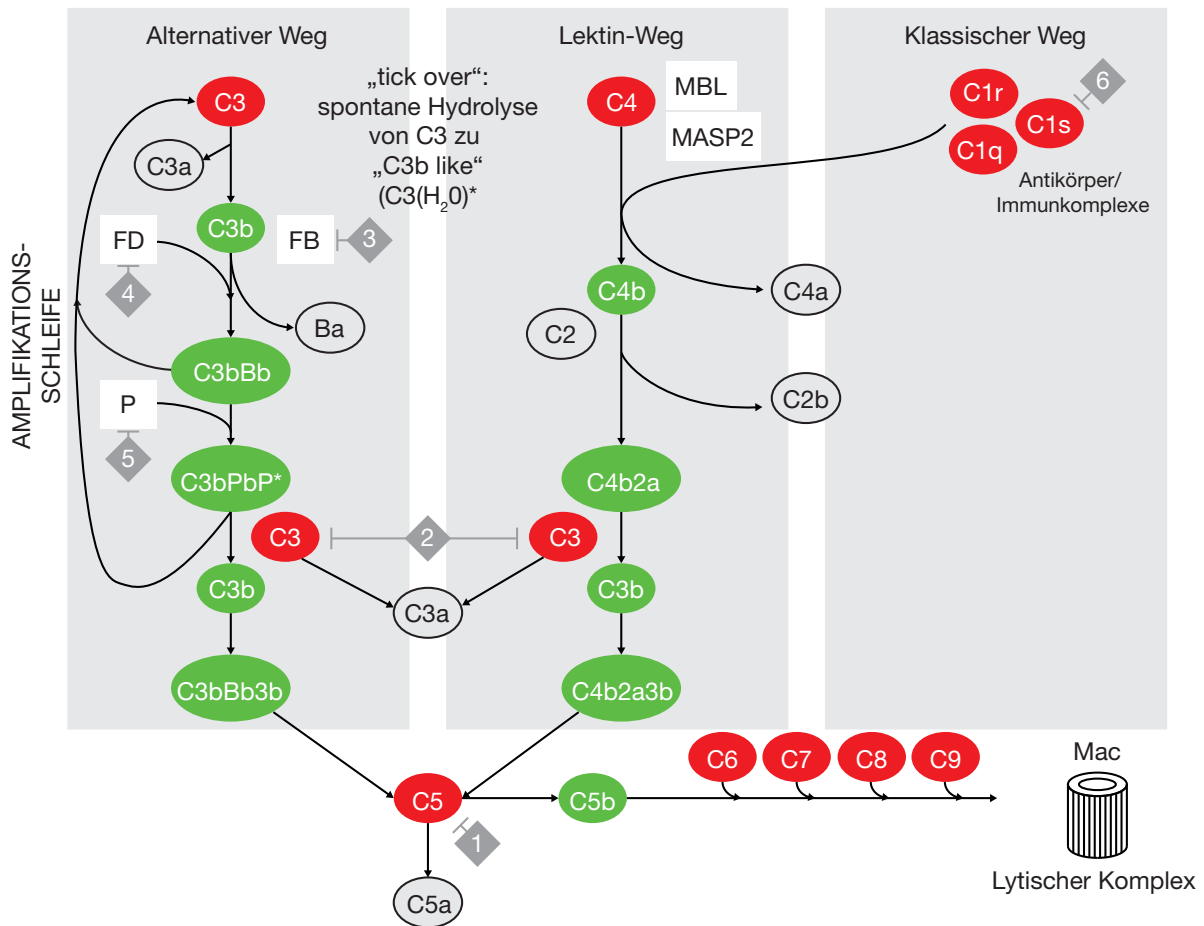


Abbildung 1: Physiologische Funktionen des Komplementsystems



- | | | |
|---|---|---|
| <p>1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Eculizumab • Weitere monoklonale Antikörper: <ul style="list-style-type: none"> • ALXN1210 (Ravulizumab) • SKY59 • REGN3918 • LFG316 • ABP959 • siRNA: <ul style="list-style-type: none"> • ALN CC5 • RA101495 • Coversin | <p>2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Compstatin • CP40/AMY101 • POT-4 • APL-2 • H17 <p>3</p> <ul style="list-style-type: none"> • TA106 • LNP023 • Anti-FBsiRNA • Ionis-FB-L_{RX} | <p>4</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lampalizumab • ACH-3856 • ACH-4100 • ACH-4471 <p>5</p> <ul style="list-style-type: none"> • NM9401 <p>6</p> <ul style="list-style-type: none"> • C1-Esterase-Inhibitor • TNT009 |
|---|---|---|

Abbildung 2: Schematische Übersicht über die Komplementaktivierungswege und die Angriffspunkte der Komplementaktivierung.

*„tick over“: spontane Konformationsänderung des C3, welche zu C3(H₂O) führt und mit Faktor B die initiale C3-Konvertase (C3(H₂O)Bb) bildet. Bei diesem Schritt entsteht noch kein C3a. Die grauen Rhomben zeigen die Angriffspunkte der Komplementinhibitoren, welche im Text und in den Tabellen 1–5 weiter erläutert werden.

tischer Transfusionsreaktion) oder bei einer Störung der Schutzmechanismen (z.B. bei PNH oder aHUS) kommt es jedoch zu einer Schädigung körpereigener Zellen.

Lange Zeit stand bei der Betrachtung des Komplementsystems seine Rolle in der Infektabwehr im Vordergrund. Zunehmend wurde jedoch deutlich, dass Defekte und Fehlregulationen des Komplementsystems bei zahlreichen Erkrankungen für die Pathophysiologie relevant sind oder gar den zentralen krankheitsverursachenden Aspekt darstellen.

Daher lag es nahe, Komplementinhibitoren zu entwickeln. Ein „first in class“ Komplementinhibitor ist Eculizumab. Dies ist ein monoklonaler, humanisierter Antikörper gegen den Komplementfaktor C5, welcher die Spaltung von C5 in C5a und C5b hemmt. Durch diese Hemmung in der gemeinsamen Endstrecke des klassischen, des alternativen und des Lektin-Aktivierungsweges wird die Bildung des terminalen Membranangriffskomplexes sowie die Freisetzung des sehr potenten Anaphylatoxins C5a gehemmt – unabhängig vom Aktivierungsweg. Andererseits bleibt die Bildung der C3-Opsonine und des Ana-

phylatoxins C3a (beides C3-Spaltprodukte) in der frühen Komplementaktivierungskaskade erhalten.

Im nächsten Abschnitt wird die Wirkung einer Komplementinhibition mit Eculizumab bei der PNH dargestellt. Diese führte zu wichtigen Erkenntnissen über das Potential aber auch die Limitationen der Komplementinhibition mit Eculizumab, welche für die Entwicklung neuer Komplementinhibitoren von Bedeutung waren. Diese werden im zweiten Abschnitt dieses Beitrages vorgestellt.

PAROXYSMALE NÄCHTLICHE HÄMOGLOBINURIE:

Modell einer Erkrankung mit zentraler pathophysiologischer Rolle des Komplementsystems

Die genetische Basis der PNH sind in den allermeisten Fällen erworbene, somatische Mutationen im PIGA-Gen einer oder weniger hämatopoietischer Stamm- oder Progenitorzellen⁴. Das Genprodukt von PIGA ist für die Synthese des Glycosylphosphatidylinositol-Ankers (GPI-Ankers) erforderlich. Zu den GPI-verankerten Proteinen zählen auch die Komplementregulatoren CD55 und CD59⁵⁻⁸. CD55 beschleunigt die Dissoziation der C3- und C5-Konvertasen. CD59 ist der einzige membrangebundene Inhibitor des Membranangriffskomplexes. Bei Fehlen dieser Schutzmechanismen kommt es auch bei geringer Komplementaktivierung aufgrund der kontinuierlichen Aktivität im alternativen Weg und insbesondere bei verstärkter Komplementaktivierung (Infektionen, Operationen) zu einer Hämolyse. Klinisch ist die PNH durch eine Trias aus Coombs-negativer, erworbener hämolytischer Anämie, Thrombophilie und Knochenmarkversagen charakterisiert⁹⁻¹¹. Die beiden erstgenannten Charakteristika resultieren aus dem Komplementregulationsdefekt und der dadurch entstehenden Hämolyse und den Veränderungen an den Thrombozyten. Der Zusammenhang zwischen PNH und Knochenmarkversagen ist nicht endgültig geklärt. Die Folgen der Hämolyse beeinträchtigen die Lebensqualität der Patienten. Die Zytopenie und insbesondere die Thrombophilie können lebensbedrohliche Komplikationen verursachen¹⁰. Thromboembolische Ereignisse sind die Haupttodesursache bei PNH¹⁰.

Nachweis des therapeutischen Potentials der Komplementinhibition

Eculizumab ist ein monoklonaler humanisierter Antikörper, welcher die proteolytische Aktivierung von C5 in C5a und C5b hemmt. Durch diesen Wirkmechanismus des Eculizumab (**Abbildung 2**) wird die Aktivierung der termina-

- Verringerte Hämolyse durch Eculizumab führt zur Besserung der Anämie:
 - Geringere Anzahl von Erythrozytentransfusionen ($p < 0.000000001$)
 - Transfusionsfreiheit bei der Hälfte der Patienten
 - Anstieg endogener PNH-Erythrozyten
 - Anstieg der Hämoglobinwerte ($p < 0.0000001$)
- Verringerung thromboembolischer Ereignisse
- Verringerung von Dyspnoe und pulmonarer Hypertonie
- Besserung oder Stabilisierung der Nierenfunktion
- Klinisch relevante Besserung von Fatigue und Verbesserung der Lebensqualität
- Anpassung der Überlebenszeit an die der Allgemeinbevölkerung

Auflistung 1: Wirkung von Eculizumab auf klinische Endpunkte bei Patienten mit PNH

len Komplementkaskade verhindert – unabhängig vom Auslöser der Komplementaktivierung. Es wurde zunächst in zwei Indikationen mit zentraler pathophysiologischer Bedeutung des Komplementsystems geprüft und zugelassen: PNH und aHUS.

Eculizumab wurde bei der PNH in klinischen Studien (TRIUMPH und SHEPERD) untersucht. Diese zeigten, dass Eculizumab die komplementvermittelte intravasale Hämolyse signifikant reduziert¹²⁻¹⁶. Dadurch werden auch die Anämie und die mit der intravasalen Hämolyse assoziierten Symptome gebessert (**Auflistung 1**). Eine Verminderung der Hämolyse tritt schon innerhalb einer Woche nach Therapiebeginn ein und besteht bei Patienten auch während jahrelanger Behandlung stabil fort^{12,14}. Etwa die Hälfte der Patienten, welche zuvor Erythrozytentransfusionsbedürftig waren, wurden während der Eculizumab-Therapie transfusionsfrei^{12,14}. Bei den weiterhin transfusionsbedürftigen Patienten wurde der Transfusionsbedarf um 44 % reduziert (TRIUMPH-Studie)¹⁴. Somit führt die Eculizumab-Therapie bei einem Teil der PNH-Patienten nicht zur Transfusionsfreiheit und Normalisierung der Hämoglobin-Konzentration. Verschiedene Faktoren tragen hierzu bei: Bei einigen Patienten besteht gleichzeitig eine hämatopoietische Insuffizienz. Bei starker Komplementaktivierung, welche zu einer hohen Dichte von C3b auf Zellen und zu einer Autoamplifikation im alternativen Komplementaktivierungsweges führt, kann auch

im Überschuss vorliegendes Eculizumab die C5-Aktivierung nicht komplett hemmen und es resultiert eine residuelle Hämolyse¹⁷. Die Reduktion der intravasalen Hämolyse ist bei vielen Patienten begleitet von einer verstärkten extravasalen Hämolyse^{18–22}. Da Eculizumab die initiale Kaskade der Komplementaktivierung nicht blockiert, entstehen aufgrund des Fehlens von CD55 weiterhin vermehrt C3-Spaltprodukte, weshalb es zu einer Opsonierung der CD55/CD59-negativen PNH-Erythrozyten mit C3-Spaltprodukten kommt. Dies führt zu einer extravasalen Sequestration dieser Erythrozyten in Milz und Leber. Entsprechend wird der direkte Antiglobulintest (DAT) im monoklonalen Ansatz mit C3c und/oder C3d bei vielen Patienten unter Eculizumab-Therapie positiv^{18–22}. Erst die Hemmung des terminalen Komplementweges – und damit der Hämolyse der PNH-Erythrozyten – macht diese Erythrozytenpopulation mit C3-Fragment-Opsonierung nachweisbar. Das Ergebnis des DAT hängt somit bei PNH vom Therapiestatus ab: DAT-negativ bei unbehandelten Patienten und (meist) DAT-positiv während Eculizumab-Therapie.

Hämoglobin, welches durch intravasale Hämolyse freigesetzt wird, bindet an Haptoglobin. Der Hämoglobin-Haptoglobin-Komplex bindet an CD163 und wird rasch aus der Zirkulation entfernt²³. Ist die Kapazität dieses Entsorgungsmechanismus erschöpft, steigt das freie Hämoglobin an, welches mit Stickstoffmonoxid (NO) zu Nitrat (NO₃) und Methämoglobin reagiert²⁴. Die intravasale Hämolyse führt auch zur Freisetzung von Arginase aus Erythrozyten²⁵, welche mit der NO-Synthase um L-Arginin als Substrat konkurriert und dieses zu Ornithin umwandelt. Diese Kombination aus verstärktem Abbau und reduzierter Synthese von NO aufgrund der intravasalen Hämolyse führt bei PNH-Patienten zu einer sehr deutlichen Depletion von NO²⁶. Da NO ein essentieller Regulator des Tonus der glatten Muskulatur in Gefäßwänden und im Gastrointestinaltrakt ist, erklärt dieser Pathomechanismus einige der Symptome der PNH: Dyspnoe, pulmonale Hypertonie, abdominelle Schmerzkrisen, Dysphagie, erektile Dysfunktion. Eine Behandlung mit Eculizumab führt bei PNH-Patienten zu einer signifikanten Besserung dieser Symptome²⁶. Diese Besserung kann schon in den ersten ein bis zwei Wochen nach Behandlungsbeginn eintreten, d. h. noch vor Anstieg des Hämoglobinwertes.

Die Ursache der Thrombophilie bei PNH ist multifaktoriell^{2,27}. Das Fehlen der GPI-verankerten Komplementregulatoren auf Thrombozyten und dadurch bedingte Thrombozytenaktivierung, die Folgen der intravasa-

len Hämolyse, u. a. die Toxizität von freiem Hämoglobin und die NO-Depletion, das Fehlen anderer GPI-verankerter Regulatoren, z. B. Urokinase-type Plasminogenaktivator-Rezeptor und eine endotheliale Dysfunktion tragen dazu bei^{28–37}. Eculizumab führt zu einer signifikanten und anhaltenden Reduktion der Aktivierung des plasmatischen Gerinnungssystems und des Endothels³⁶. Die Inzidenz thromboembolischer Ereignisse bei der PNH wird durch Eculizumab um mehr als 80 % reduziert^{14,38}.

Frühere Langzeitbeobachtungen vor der Eculizumab-Ära zeigten eine 5-Jahres-Mortalität von etwa 35 % und ein medianes Überleben von 15–20 Jahren^{9–11}. Neuere Auswertungen zeigen, dass die Lebenserwartung von Patienten mit PNH unter Langzeit-Eculizumab-Therapie weitgehend normalisiert ist^{38,39}.

Die Komplementhemmung mit Eculizumab bessert alle PNH-assoziierten Symptome und die Lebenserwartung. Der Krankheitsverlauf wird nachhaltig modifiziert, obwohl der zugrundeliegende Defekt (Defizienz der GPI-verankerten Proteine) weiterbesteht. Für einen anhaltenden Therapieerfolg ist eine Langzeittherapie erforderlich. Eculizumab wurde im Jahr 2007 für die Therapie der PNH, 2011 für die Therapie des aHUS und 2017 für die Therapie der refraktären, generalisierten Myasthenia gravis mit Antikörpern gegen den Acetylcholin-Rezeptor zugelassen. Mit wachsender Patientenzahl und zunehmender Langzeittherapie-Erfahrung über viele Jahre zeigten sich auch Limitationen der Eculizumab-Therapie:

Die Therapie muss als intravenöse Kurzinfusion appliziert werden. Für die PNH sieht das zugelassene Dosierungsschema initial eine Gabe von viermal je 600 mg im Abstand von 1 Woche, dann 900 mg alle 14 Tage als Dauertherapie vor. Diese kontinuierliche Abhängigkeit von Infusionen in einem strikt einzuhaltenden Applikationsschema stellt für die Patienten eine Einschränkung ihrer Lebensführung dar. Bei ca. 20 % der Patienten ist das Standardschema nicht ausreichend und es kommt am Ende des Applikationsintervalls wieder zu verstärkter Hämolyse. In diesen Fällen muss eine Verkürzung der Applikationsintervalle und/oder eine Dosisescalation auf 1.200 mg vorgenommen werden. Etwa ein Drittel der Patienten bleibt Erythrozytentransfusionsbedürftig, unter anderem wegen residueller intravasaler Hämolyse und der Verschiebung hin zu verstärkter extravasaler Hämolyse. Schließlich kann es, vor allem in Situationen mit verstärkter Komplementaktivierung, z. B. bei Infektionen, zu Durchbruchhämolyse kommen.

KOMPLEMENTHEMMUNG BEI WEITEREN KOMPLEMENTVERMITTELTEN ERKRANKUNGEN

Die Wirkung von Eculizumab bei PNH kann als Modell für die möglichen Effekte einer Komplementinhibition durch Eculizumab oder anderen Inhibitoren auch bei anderen Erkrankungen angesehen werden, bei denen eine deregulierte Komplementaktivierung eine wesentlich pathophysiologische Rolle spielt. **Auflistung 2** nennt einige Krankheitsbilder, für welche Komplementinhibitoren inzwischen entweder zugelassen sind oder für welche präklinische und bisherige klinische Studienergebnisse einen therapeutischen Effekt einer Komplementinhibition erwarten lassen.

Beim aHUS, einer Form der thrombotischen Mikroangiopathie (TMA), ist die Regulation des Komplementsystems durch Defekte in den endogenen Inhibitoren gestört, z. B. durch Mutationen in den Komplementregulierenden Proteinen Faktor H, „Factor H-related“ (FHR) Proteine, „membrane cofactor protein“ (MCP) [CD46], Faktor I oder durch Autoantikörper, welche den Faktor H hemmen⁴⁰. Eculizumab führt zu einer Besserung der TMA, u. a. messbar an einem Anstieg der Thrombozytenzahl und einer Verbesserung der Nierenfunktion. Die Häufigkeit weiterer TMA-Episoden wird durch Eculizumab reduziert^{41–45}.

Bei der Anti-Acetylcholin-Rezeptor Antikörper positiven generalisierten, refraktären Myasthenia gravis führte die Eculizumab-Therapie im Vergleich zu dem Placebo in der REGAIN-Studie zu einer Verbesserung der Aktivitäten des täglichen Lebens, der Muskelkraft und der Lebensqualität⁴⁶. Dieser Effekt der Therapie hält über mindestens 52 Wochen an.

Antikörpervermittelte Abstoßungen mit einem Anstieg der Isoagglutinine nach intentionaler AB0-inkompatibler Nieren- und Pankreas-Transplantation konnten erfolgreich mit Eculizumab behandelt werden⁴⁷. Weitere Fallserien zeigten, dass eine erfolgreiche Nierentransplantation bei AB0-Inkompatibilität unter Eculizumab-Therapie möglich ist – auch ohne weitere Maßnahmen (z. B. Plasmapherese, i. v. Immunglobuline)⁴⁸. Kasuistiken berichten über positive Wirkung von Eculizumab auf eine transplantationsassoziierte TMA, welche nach Nierentransplantation im Kontext einer AB0-inkompatiblen Transplantation aufgetreten ist^{49,50}.

Fallberichte und eine klinische Studie (DECADE) zeigten positive Effekte von Eculizumab bei Patienten mit Kälteagglutinin-Krankheit^{51–54}.

Da eine Komplementaktivierung eine zentrale Rolle im Pathomechanismus hämolytischer Transfusionsreaktio-

- Hereditäres Angioödem
- Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH)
- (Atypisches) hämolytisch-urämisches Syndrom
- Myasthenia gravis
- Kälteagglutinin-Krankheit (CAD)
- Hämolytische Transfusionsreaktion nach major-inkompatibler Erythrozytentransfusion
- Hyperhämolysen im Kontext einer verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktion bei Patienten mit Sichelzellerkrankung
- Transplantatabstoßung nach Organtransplantation, insbesondere auch nach AB0-inkompatibler Organtransplantation
- Arthritis
- Vaskulitis
- Systemischer Lupus erythematodes
- Katastrophales Antiphospholipid-Syndrom
- Dermatomyositis
- Psoriasis
- Morbus Crohn
- Membranoproliferative Glomerulonephritis
- „Dense-deposit disease“; C3-Nephropathie
- Allergisches Asthma
- Altersabhängige Makuladegeneration (AMD)
- Neuromyelitis optica (Aquaporin-Antikörper positiv)
- Multifokale motorische Neuropathie
- Kongenitaler CD59-Defekt (inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie)
- Sepsis, systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
- Gewebeschaden: Ischämie/ Reperfusionsschaden

Auflistung 2: Erkrankungen, für welche therapeutische Komplementinhibitoren zugelassen sind oder, bei denen durch Komplementinhibition durch präklinische Daten und/oder klinische Prüfungen ein Effekt erwartet wird.

nen spielt, könnte eine Komplementinhibition eine therapeutische Option darstellen – vorausgesetzt ein frühzeitiger Therapiebeginn mit einem Inhibitor, der rasch einen wirksamen Spiegel erreicht. Eine Kasuistik über einen Einsatz von Eculizumab bei AB0-major inkompatibler Erythrozytentransfusion berichtete über eine rasche Hemmung der Hämolyse und einen Verlauf ohne Komplikationen. Die Beobachtung, dass die inkompatiblen Erythrozyten gegen Hämolyse geschützt wurden und über mehrere Wochen in Zirkulation blieben, spricht für einen protektiven Effekt der Komplementinhibition. In weiteren Fallserien wurde berichtet, dass Eculizumab entweder alleine oder zusammen mit Immunsuppressiva zu einer Besserung der Hämolyse und Vaskulopathie bei schweren verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktionen mit Hyperhämolyse bei Patienten mit Sichelzellerkrankung führt^{55,56}, allerdings gibt es auch eine Kasuistik über Hyperhämolyse im Kontext einer verzögerten hämolytischen Transfusionsreaktion bei einer Patientin ohne Hämoglobinopathie, welche auf Eculizumab-Therapie nicht angesprochen hat⁵⁷.

Weitere Untersuchungen sind erforderlich, um zu ermitteln, welche Formen hämolytischer Störungen im Kontext von Erythrozytentransfusionen auf Eculizumab-Therapie ansprechen und welche Rolle hierbei der Zeitpunkt und die Dosis der Eculizumab-Gabe spielen und ob der Einsatz anderer Komplementinhibitoren oder eine Kombination von Komplementinhibitoren sinnvoll ist.

In dieser Hinsicht konnten wir schon zeigen, dass bei starker Komplementaktivierung eine hohe C3b-Dichte auf Zelloberflächen entsteht, wodurch ein einzelner C5-Inhibitor alleine keine komplette Hemmung der terminalen Komplementkaskade mehr erreichen kann. Dagegen kann mit einer kombinierten C5-Hemmung durch verschiedene C5-Inhibitoren, z. B. Eculizumab und Coversin (**Tabelle 1**) die residuelle Hämolyse bei starker Komplementaktivierung in vitro komplett unterdrücken werden¹⁷. Es muss noch untersucht werden, inwieweit diese in vitro Ergebnisse auch auf die Klinik übertragbar sind und in solchen Situationen mit sehr starker Komplementaktivierung und unzureichendem Ansprechen auf Eculizumab durch eine Kombinationstherapie mit verschiedenen Inhibitoren eine Besserung erreicht werden kann.

Die komplementaktivierenden Eigenschaften der klinisch relevanten erythrozytären Alloantikörper sind sehr unterschiedlich. Um das Ausmaß der Komplementaktivierung in vitro zu quantifizieren, entwickelten wir einen sensitiven durchflusszytometrischen Test, welcher auf der erhöhten Komplementsensitivität von PNH-Erythrozyten beruht und charakterisierten in diesem Test ein breites Spek-

trum an erythrozytären Alloantikörpern⁵⁸. Mit diesem Test kann geprüft werden, ob eine komplementvermittelte Hämolyse in vitro unterdrückt werden kann und welche Inhibitorkonzentration bzw. -kombinationen hierfür erforderlich ist⁵⁸.

WEITERE KOMPLEMENTINHIBITOREN: NACHAHMUNG IST DIE BESTE ART DER ANERKENNUNG

Die Zulassung von Eculizumab in mehreren Indikationen und die bei diesen Krankheiten in klinischen Studien nachgewiesenen substantiellen krankheitsmodifizierenden Effekte einer gezielten Kompletinhibition sowie die Daten zur Rolle des Komplementsystems bei weiteren Erkrankungen (**Auflistung 2**) führten zur Entwicklung einer ganzen Serie weiterer Komplementinhibitoren.

Die **Tabellen 1–5** stellen den Angriffspunkt, die Substanzklasse, die bisher erreichten Phasen der klinischen Entwicklung und die Indikationen laufender oder kürzlich abgeschlossener klinischer Studien mit diesen neuen Komplementinhibitoren dar. Ergänzende Informationen finden sich zum Download im Internet unter: www.drk-haemotherapie.de.

Die Vielfalt der neuen Inhibitoren betrifft mehrere Aspekte, u. a. Angriffspunkte, Substanzklassen, Pharmakokinetik und Bioverfügbarkeit:

In **Abbildung 1** wird der Angriffspunkt der Inhibitoren im Komplementsystem veranschaulicht. Die neuen Inhibitoren bieten ein breites Spektrum an Angriffspunkten: C5, C1s, Faktor D, Faktor B, Properdin, C3/C3b, C3-Konvertasen. Neben neutralisierenden monoklonalen Antikörpern gegen entsprechende Komplementfaktoren befinden sich auch „small molecules“, (zyklische) Peptide und siRNAs in klinischer Entwicklung. Das Spektrum der Applikation erstreckt sich von intravenöser und subkutaner Gabe bis zu oraler Gabe bzw. lokaler Gabe (z. B. intravitreal bei altersbedingter Makuladegeneration).

Es würde den Rahmen dieses Beitrages sprengen, alle Substanzen bzw. die entsprechenden klinischen Studien ausführlich zu besprechen. Die in **Tabellen 1–5** aufgelisteten Studiennummern aus dem Portal „clinicaltrials.gov“ erlauben eine gezielte Recherche weiterer Informationen. Für ausgewählte Substanzen wird der aktuelle Stand der Entwicklung nachfolgend kurz zusammengefasst, meist basierend auf aktuellen Studiendaten, welche bei den letzten Tagungen der American Society of Hematology

und der European Haematology Association, zuletzt im Juni 2018, vorgestellt wurden.

Einige der neuen Komplementinhibitoren sind C5-Inhibitoren – wie Eculizumab. Allerdings unterscheiden sie sich bis auf Ravalizumab im Zielepitop. Ravulizumab wurde auf der Basis von Eculizumab entwickelt. Durch Veränderungen an 4 Aminosäuren, je zwei in der „complemen-

tarity determining region“ (CDR) und im Fc-Teil des Antikörpers, wurde die Bindung an das Zielmolekül C5 sowie das Recycling über den neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn) so verändert, dass die Halbwertszeit deutlich länger ist⁵⁹. In einer Phase-III-Studien mit intravenöser Kurzinfusion von Ravulizumab alle 8 Wochen war es im randomisierten Vergleich bei 246 Patienten mit PNH in den primären Endpunkten (Transfusionsvermeidung und LDH-Nor-

Name	Angriffs-punkt	Substanzklasse	Phase klin. Entwicklung	Indikationen	clinicaltrials.gov
ALXN1210 (Ravulizumab)	C5	Monoklonaler Antikörper	I/II II III III III III III	PNH aHUS	NCT02598583 NCT02605993 NCT03406507 NCT02946463 NCT03056040 NCT03131219 NCT02949128
SKY59 RO7112689	C5	Monoklonaler Antikörper	I/ II	Gesunde Freiwillige PNH	NCT03157635
LFG316	C5	Monoklonaler Antikörper	I II II II I II II II II	PK vor NTX TAM PNH AMD GA Panuveitis	NCT02878616 NCT02763644 NCT02534909 NCT01527500 NCT01255462 NCT01535950 NCT01624636 NCT02515942 NCT01526889
ABP959	C5	Monoklonaler Antikörper	III	PNH	2017-001418-27
Coversin / rVA576	C5	Rekombinantes Protein (aus dem Speichel der Zecke)	II II II	PNH PNH PNH	NCT02591862 NCT03427060 NCT03588026
RA101495	C5	Small molecule, zyklisches Peptid	II II II II	PNH Myasthenia gravis	NCT03030183 NCT03225287 NCT03078582 NCT03315130
ALN-CC5 / Cemdisiran	C5	siRNA	I/II	Gesunde Freiwillige und PNH aHUS	NCT02352493 NCT03303313

Tabelle 1: Inhibitoren des terminalen Komplementaktivierungsweges

PNH = Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, aHUS = Atypisches hämolytisch-urämisches Syndrom, TAM = Transplantationsassoziierte Mikroangiopathie
AMD = Altersabhängige Makulardegeneration, GA = Geographische Atrophie, PK = Pharmakokinetik, NTX = Nierentransplantation

malisierung) und sekundären Endpunkten (Veränderung der LDH-Ratio, Verbesserung der Lebensqualität gemäß FACIT-Fatigue Score, Durchbruchhämolyse und Hb-Stabilisierung) einer Therapie mit Eculizumab-Standarddosis im Abstand von 2 Wochen nicht unterlegen⁶⁰.

Weitere C5-Antikörper, welche derzeit in klinischen Studien geprüft werden, sind LFG316 (Novartis), RO711268/SKY59 (ROCHE)⁶¹ und der Eculizumab-Biosimilar-Antikörper ABP-959 (AMGEN).

Coversin ist ein 16 kDa-Protein, welches ursprünglich aus dem Speichel der Zecke (*Ornithodoros moubata*) isoliert wurde⁶², somit ein xenogenes Protein darstellt. Es bindet an C5 (anderes Epitop als Eculizumab) und verhindert dessen Spaltung und hemmt die Bildung von Leukotrien B4. Es ist auch nach s.c.-Gabe gut bioverfügbar. In Phase-II-Studien bei PNH-Patienten hemmte Coversin

die Hämolyse und war gut verträglich – insbesondere gab es bisher außer milden Reaktionen an der Injektionsstelle keine Hinweise auf allergische Reaktionen⁶³.

RA101495 wurde als kleines zyklisches Peptid aus natürlichen und nicht-natürlichen Aminosäuren synthetisiert und zeigt eine gute Bioverfügbarkeit nach subkutaner und auch oraler Gabe. Es bindet C5 an anderer Stelle als Eculizumab und hemmt dessen Spaltung⁶⁴. Darüber hinaus soll es die Interaktion zwischen C5b und C6 hemmen und damit noch auf einer weiteren Ebene die Bildung des Membranangriffskomplexes unterdrücken⁶⁴. RA101495 wurde als subkutane Behandlung in zwei Phase-II-Studien geprüft, zum einen bei nicht-vorbehandelten PNH-Patienten und bei Patienten, welche von Eculizumab-Therapie auf RA101495 umgesetzt wurden („switch“)⁶⁵. Bei den Patienten ohne Vorbehandlung wurde eine rasche und anhaltende Reduktion der Hämolyse erreicht, ver-

Name	Hersteller	Angriffspunkt	Substanzklasse	Phase klin. Entwicklung	Indikationen	clinicaltrials.gov
TNT009 Sutimlimab	Bioverativ	C1s	Monoklonaler Antikörper	I	ITP	NCT03275454
	True North Therapeutics			I	Gesunde Freiwillige und Komplementvermittelte Erkrankungen	NCT02502903
	Bioverativ			III	CAD (mit Transfusionsbedürftigkeit)	NCT03347396
	Bioverativ			III	CAD (ohne Transfusionsbedürftigkeit)	NCT03347422
C1-Esterase Inhibitor**	ViroPharma	C1s	Humanes Protein (isoliert aus Plasma)	Ib	Neuromyelitis optica	NCT01759602
	Shire			II III	Antikörpervermittelte Abstoßung nach Nierentransplantation	NCT02936479 NCT02547220
	CSL Behring			III	Antikörpervermittelte Abstoßung nach Nierentransplantation	NCT03221842
	Shire			I	Spendervorbehandlung vor Nierentransplantation	NCT02435732

Tabelle 2: Inhibitoren des klassischen Komplementaktivierungsweges

ITP = Idiopathische thrombozytopenische Purpura, CAD = Kälteagglutin-Erkrankung

** Cinryze, zugelassen zur Behandlung des hereditären Angioödems

Auswahl von Studien dargestellt (Phase-IV-Studien bzw. Studien zur zugelassenen Indikation hereditäres Angioödem sind nicht aufgelistet).

bunden mit Reduktion des Transfusionsbedarfes und Verbesserung der Lebensqualität. Bei den „Switch“-Patienten war die Besserung der Hämolyse uneinheitlich. Bei Patienten, welche unter Eculizumab-Therapie weiterhin transfusionsbedürftig geblieben waren, war der Therapiewechsel teilweise mit Durchbruchhämolyse assoziiert⁶⁵.

ALNCC5 (Alynlam) ist eine „small interfering“ RNA (siRNA), welche die Synthese von C5 in der Leber ausschaltet.

Allerdings dauert es aufgrund dieses Wirkmechanismus etwa 2 Monate bis eine maximale Reduktion der C5-Spiegel erreicht wurde. Die C5-Serumkonzentration wurde um > 98% reduziert und die Komplementaktivität im Serum um > 95% gehemmt. Auch wenn dadurch in einer Studie bei PNH-Patienten eine gewisse Reduktion der LDH erreicht wurde, verblieben eine relativ hohe residuelle Hämolyse und relativ hohe LDH-Spiegel. Diese Beobachtung in der ALNCC5-Studie bestätigt, dass auch kleine

Name	Angriffspunkt	Substanzklasse	Phase klin. Entwicklung	Indikationen	clinicaltrials.gov
Lampalizumab FCFD45145	FD	Monoklonaler Antikörper			
"Inhibitor 2"	FD	Small molecule			
ACH-3856	FD	Small molecule			
ACH-4100	FD	Small molecule			
ACH-4471	FD	Small molecule	II II II II II II II	C3G oder IC-MPGN Oder DDD PNH PNH PNH PNH	NCT03459443 NCT03369236 NCT03124368 NCT03181633 NCT03053102 2016-002652-25* 2016-003526-16*
TA106	FB			Antikörpervermittelte Abstoßung nach Nierentransplantation	NCT02936479 NCT02547220
LNP023	FB	Small molecule	II II	PNH Entzündliche Nierenerkrankung	NCT03221842
Anti-FB-siRNA	FB	siRNA		Spendervorbehandlung vor Nierentransplantation	NCT02435732
Ionis-FB-L _{rx}	FB	Antisense			
NM9401	Properdin	Monoklonaler Antikörper			
TT30	C3-Convertase	Faktor H-basiertes Fusionsprotein	I	PNH	NCT01335165

Tabelle 3: Inhibitoren des alternativen Komplementaktivierungsweges

C3G = C3-Glomerulopathie, DDD = "Dense deposit disease", IC-MPGN = Membranproliferative Glomerulonephritis durch Immunkomplexe

*Eudra-CT-Nummer, FD = Faktor D, FB = Faktor B

Mengen von residuellem C5 (1–2 % des Referenzwertes) noch ausreichen, um eine klinisch relevante Aktivität des Komplementsystems aufrecht zu erhalten – wie wir experimentell bewiesen haben¹⁷. Diese residuelle Hämolyse unter ALNCC5-Therapie konnte durch geringe Mengen von Eculizumab (600 mg alle 4 Wochen) vollends reduziert werden. Daher könnte, trotz der Nachteile des langsamen Wirkungseintrittes und der inkompletten Hemmung, ein Einsatz von ALNCC5 in Kombination mit anderen C5-Inhibitoren sinnvoll sein, um durch die Reduktion des Zielmoleküls C5 den Bedarf an Inhibitoren zu reduzieren, z. B. bei Patienten, welche auf Standarddosierung von Eculizumab schlecht ansprechen⁶⁶.

Für die o. g. C5-Inhibitoren stehen – bis auf Ravulizumab – die Ergebnisse prospektiv randomisierte Studien im Vergleich zu Eculizumab noch aus.

TNT009 ist ein Antikörper gegen die C1s-Untereinheit des Komplementfaktors C1 und hemmt die Aktivierung des klassischen Weges. Er wird in verschiedenen Indikationen geprüft⁶⁷. In einer Phase-II-Studie bei Patienten mit Kälteagglutinin-Erkrankung (CAD) führte es zu einer raschen Hemmung der Hämolyse und Anstieg der Hämoglobin-Konzentration und Transfusionsfreiheit⁶⁸. Aktuell wird TNT009 in zwei Phase-III-Studien bei CAD mit bzw. ohne Erythrozyten-Transfusionsbedürftigkeit geprüft (**Tabelle 2**).

Substanzen, welche gezielt den alternativen Weg der Komplementaktivierung hemmen, sind in **Tabelle 3** gelistet. Inhibitoren von Faktor D⁶⁹ und Faktor B hemmen ex vivo die Hämolyse und eine C3-Opsonisation der Erythrozyten. Die Faktor B- und Faktor D-Inhibitoren können oral appliziert werden. Derzeit werden damit klinische Studien bei PNH durchgeführt, entweder als Monotherapie oder als Kombinationstherapie mit Eculizumab (**Tabelle 2**). Ob eine Hemmung des alternativen Weges durch Faktor B- oder D-Inhibitoren alleine ausreicht oder Kombinationstherapien erforderlich sind, muss in weiteren Studien geklärt werden – letztendlich auch abhängig von der jeweiligen Indikation.

TT30 ist ein Fusionsprotein, welches die C3-Fragment-Bindungsdomäne des humanen Komplementrezeptors 2 (CR2/CD21) mit der „complement alternative pathway“ (CAP) regulierenden Einheit des Faktors H, einem wichtigen endogenen Regulator des Komplementsystems, kombiniert. TT30 wurde entwickelt, um eine gezielte Hemmung des alternativen Aktivierungsweges auf der Oberfläche von Zellen zu erreichen, während gleichzei-

tig die Aktivierung über den klassischen und Lektin-Weg erhalten bleiben soll⁷⁰. In einer Phase-II-Studie war TT30 gut verträglich und zeigte auch Hemmung der Hämolyse⁷¹. Allerdings wird die Substanz derzeit wegen ihrer kurzen Halbwertszeit nicht weiterentwickelt⁷¹.

Inhibitoren, welche an C3/C3b angreifen, sind in **Tabelle 5** zusammengefasst. Es handelt sich teilweise um Peptide, welche von Compstatin⁷² abgeleitet sind. Dieses bindet an C3 und C3b. Es hemmt die Spaltung von C3 durch C3-Konvertasen (**Abbildung 1**) und kann somit alle Aktivierungswege beeinflussen. APL-2 ist eine pegylierte Form eines Compstatin-Analogs. In klinischen Studien bei Patienten mit PNH wurde es als subkutane Injektion appliziert und war gut verträglich. In einer Studie bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf Eculizumab (Paddock) konnte eine Besserung des Hämoglobinwertes, Reduktion des Transfusionsbedarfs und ein Reduktion der Eculizumab-Dosis, bei einigen Patienten sogar ein Absetzen von Eculizumab, erreicht werden⁷³. In einer weiteren Studie bei nicht vorbehandelten PNH-Patienten (Pharao) führte die APL-2 Behandlung zu einem Anstieg des Hämoglobinwertes im Mittel auf 11.9 g/dl und fast völlige Transfusionsfreiheit⁷³. Die Retikulozytenzahlen normalisierten sich. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass die Hemmung auf Ebene C3/C3b nicht nur die intravasale Hämolyse durch den Membranangriffskomplex hemmt, sondern auch die extravasale Hämolyse durch Opsonisation der Erythrozyten mit C3-Spaltprodukten.

Aufgrund der multiplen Funktionen des Komplementsystems, insbesondere auch in der Infektionsabwehr (**Abbildung 1**), wird die sorgfältige Beobachtung und ggf. Prävention von Infektionsrisiken mit den verschiedenen Komplementinhibitoren von großer Bedeutung sein. Unter Eculizumab-Therapie ist das Risiko von Neisseria meningitidis-Infektionen erhöht (ca. 0.5/100 Patientenjahre), weshalb vor der Therapie eine Meningokokken-Impfung (möglichst gegen die Stämme A,C,W,Y und B) obligat ist – ebenso Information der Patienten und eine Sicherheitskarte, um bei Auftreten einer Infektion eine frühzeitige, gegen Meningokokken-gerichtete Therapie zu ermöglichen⁷⁴. Wie sich die neuen Komplementinhibitoren, insbesondere diejenigen mit Angriff proximal des Faktors C5, auf die Infektionsneigung auswirken, bedarf noch sorgfältiger klinischer Prüfung, insbesondere auch im Hinblick auf langfristige Therapie oder Kombinationstherapien.

Name	Angriffs-punkt	Substanzklasse	Phase klin. Entwicklung	Indikationen	clinicaltrials.gov
Mirococept (APT070)	C3-Konvertase (C4bC3b und C3bBb)	Protein, basierend auf CR1verknüpft mit Fettsäure		Spendernieren-behandlung vor Transplantation	ISRCTN49958194*

Tabelle 4: Inhibitoren des klassischen und alternativen Komplementaktivierungsweges

*ISRCTN Register

Name	Angriffs-punkt	Substanzklasse	Phase klin. Entwicklung	Indikationen	clinicaltrials.gov
CP40/ AMY101	C3/C3b	Peptid, analog zu Compstatin		Männliche Freiwillige	NCT03316521
POT-4	C3/C3b	Peptid, analog zu Compstatin		AMD	NCT00473928
APL-2	C3/C3b	Peptid, analog zu Compstatin	II	Glomerulopathien	NCT03453619
			I/II	AMD	NCT03465709
			I	und/oder	NCT02461771
			III	GA	NCT03525600
			III		NCT03525613
			II		NCT02503332
			I	PNH	NCT02588833
			I		NCT02264639
			III		NCT03500549
			III		NCT03531255
H17	C3b/iC3b	Monoklonaler Antikörper	II	wAIHA/CAD	NCT03226678

Tabelle 5: Inhibitoren des klassischen/alternativen und Lektin-Aktivierungsweges mit Angriffspunkt C3/C3b

AMD = Altersabhängige Makuladegeneration, GA = Geographische Atrophie, PNH = Paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, wAIHA = Autoimmunhämolytische Anämie vom Wärmetyp, CAD = Kälteagglutinin-Krankheit

AUSBLICK

Die aktuellen Entwicklungen einer Vielzahl von neuen Komplementinhibitoren lassen erwarten, dass in den nächsten Jahren weitere gezielte Komplementinhibitoren mit unterschiedlichen Angriffspunkten verfügbar sein werden (**Tabelle 1–5**). Damit besteht die Aussicht auf neue Behandlungsoptionen bei Erkrankungen mit pathophysiologischer Rolle des Komplementsystems (**Auflistung 2**). Da präklinische Daten eine verstärkte Komplementhem-

mung durch Kombination mehrerer Komplementinhibitoren zeigen, wird sich bei Verfügbarkeit weiterer Komplementinhibitoren die Frage nach einer Kombinationstherapie oder Sequenztherapien stellen.

Die Entwicklung lang wirksamer Antikörper sowie subkutan oder oral ausreichend bioverfügbarer Substanzen bietet die Chance, das von vielen Patienten in der Langzeittherapie als Einschränkung empfundene Eculizumab-Behandlungsschema (i.v. Gabe alle 12–14 Tage) abzu-

lösen. Gleichzeitig müssen Sicherheitsaspekte, insbesondere auch Infektionsrisiken, weiter untersucht werden.

Kurzum – die Ära der gezielten Komplementinhibition hat gerade erst begonnen und wird noch viele Herausfor-

derungen bieten und vor allem auch Chancen für bessere Therapien in einem breiten Indikationsspektrum – nicht zuletzt auch mit großer Relevanz für die Transfusionsmedizin mit Blick auf die hämolytischen Erkrankungen und hämolytische Transfusionsreaktionen.

Die Autoren



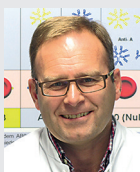
Prof. Dr. med. Hubert Schrezenmeier

Facharzt für Transfusionsmedizin und Innere Medizin, Ärztlicher Direktor des Instituts für Transfusionsmedizin der Universität Ulm und Ärztlicher Leiter des Instituts für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm gGmbH
h.schrezenmeier@blutspende.de



Dr. med. Sixten Körper

Facharzt Transfusionsmedizin, Facharzt Innere Medizin mit Schwerpunkt Hämatologie und Internistische Onkologie, Abteilungsleiter Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm
s.koerper@blutspende.de



Dr. med. Christof Weinstock

Facharzt für Transfusionsmedizin, Leiter Blutgruppenserologie und Immunhämatologie am Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm
c.weinstock@blutspende.de

Die Literaturhinweise zu diesem Artikel finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de

Dr. med. Markus Anliker

Facharzt für Laboratoriumsmedizin, Facharzt für Transfusionsmedizin, Geschäftsführender Oberarzt am ZIMCL Innsbruck
markus.anliker@tirol-kliniken.at



Dr. med. Britta Höchsmann

Fachärztin für Innere Medizin, Fachärztin für Transfusionsmedizin Institut für Transfusionsmedizin Universität Ulm
b.hoechsmann@blutspende.de



PD Dr. Christoph Schmidt

Privatdozent am Institut für Naturheilkunde und Klinische Pharmakologie Universitätsklinikum Ulm
christoph.schmidt@uni-ulm.de

Tabellen mit zusätzlichen Informationen finden Sie im Internet zum Download unter: www.drk-haemotherapie.de