

Niko Kai Bender
Dr. med.

Entwicklung eines Enzyme-Linked-Immunesorbent-Assay (ELISA) zur Untersuchung der Immunogenität von Adalimumab bei Patienten mit rheumatoider Arthritis

Geboren am 24.07.1978 in Heidelberg
(Staat-) Examen am 20.06.2008 an der Universität Heidelberg

Promotionsfach: Innere Medizin
Doktorvater: Priv. Doz. Dr. med. B. Heilig

Im ersten Teil der Arbeit wurde ein ELISA zur Detektion von Antikörpern gegen Adalimumab, einem monoklonalen Antikörper gegen Tumor-Nekrose-Faktor- α , entwickelt. Im zweiten Teil wurde der ELISA zur Untersuchung der Immunogenität von Adalimumab in der Therapie von 15 Patienten mit rheumatoider Arthritis eingesetzt. Die klinischen Daten der Patienten wurden im Rahmen einer Anwendungsbeobachtung (AWB) zwischen November 2003 und April 2006 gesammelt und ausgewertet. Die maximale Behandlungsdauer lag in diesem Zeitraum bei 50 Wochen. Die verabreichte Dosis lag bei 40 mg Adalimumab alle zwei Wochen subkutan. Zehn Patienten wurden in Kombination mit Methotrexat, einer in Kombination mit Leflunomid und vier Patienten ohne die zusätzliche Gabe von Basistherapie. Der Anti-Adalimumab-Assay verwendete F(ab')₂-Fragmente von Adalimumab für die Beschichtung der Mikrotiterplatten. Diese dienten den im Patientenserum vorhandenen Anti-Adalimumab-Antikörpern als Antigen. Die Antigen-Antikörper-Bindung wurde mittels Peroxidase markierten Adalimumab-Molekülen detektiert. Die optische Dichte wurde im Mikrotiterplattenleser photometrisch gemessen und mittels Positiv-/Negativ-Kontrolle ausgewertet. Die Krankheitsaktivität wurde unmittelbar vor Therapie, nach drei, sechs, zwölf und 18 Monaten anhand des DAS28 gemessen. Die Behandlung wurde beim Auftreten von Nebenwirkungen oder Therapieversagen bei anhaltend hoher Krankheitsaktivität abgebrochen.

13 Patienten (87%) zeigten im Verlauf der Therapie einen Anstieg des Antikörper-Titers im Anti-Adalimumab-ELISA. 14 Patienten (93%) brachen die Therapie ab, darunter sieben wegen Ineffektivität, sechs auf Grund von Nebenwirkungen und ein Patient wegen einer bevorstehenden Operation. Bei zehn Patienten (67%), allesamt Antikörper-positiv, wurde fehlendes Therapieansprechen im Sinne anhaltend hoher Krankheitsaktivität beobachtet. Sieben Patienten (47%) entwickelten Nebenwirkungen, davon drei (20%) ein Arzneimittlexanthem. Fünf der sieben Patienten mit Nebenwirkungen entwickelten eine HAHA-Antwort, darunter zwei Patienten mit Arzneimittlexanthem. Alle vier Patienten, die mit Adalimumab als Monotherapie behandelt wurden, entwickelten Anti-Adalimumab-Antikörper, davon brachen drei Patienten die Therapie in Folge von Nebenwirkungen (zwei wegen Arzneimittlexanthem) und eine Patientin auf Grund anhaltend hoher Krankheitsaktivität ab. Ferner konnte die Therapiedauer unter den Patienten mit zusätzlichem Methotrexat/Leflunomid wesentlich länger als unter denjenigen ohne zusätzlicher DMARD-Therapie aufrecht erhalten werden ($6,0 \pm 2,5$ vs. $25,8 \pm 18,9$ Wochen).

Nur ein Patient konnte trotz des Auftretens einer HAHA-Antwort die Behandlung mit Adalimumab erfolgreich fortsetzen.

Adalimumab besitzt nach den Ergebnissen dieser Arbeit immunogene Strukturen, die vom menschlichen Körper, trotz komplett humaner Aminosäuresequenzen, als fremd erkannt werden. Ob es sich dabei um die hypervariablen Regionen des monoklonalen Antikörpers

oder um nicht humane Glykosilierungsreste, die bei der Expression in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters entstehen, handelt, lassen sich keine klaren Aussagen machen. Das Auftreten von Antikörpern gegen Adalimumab war in zwei Fällen mit Hypersensitivitätsreaktionen und in zehn Fällen mit fehlender Wirksamkeit assoziiert. Risikoabschätzungen und statistisch signifikante Aussagen konnten auf Grund der geringen Patientenzahl jedoch nicht getroffen werden und erfordern weitere Untersuchungen mit höheren Fallzahlen.