

Differenzierte Komplementtherapie

Wolfram J. Jabs

Vivantes Klinikum im Friedrichshain, Berlin

Darlegung potentieller Interessenskonflikte

Der Inhalt des folgenden Vortrages ist Ergebnis des Bemühens um größtmögliche Objektivität und Unabhängigkeit.

Als Referent weise ich darauf hin, dass es persönliche Verbindungen zu Unternehmen gibt, deren Produkte im Kontext des folgenden Vortrages von Interesse sind. Dabei handelt es sich um die folgenden Unternehmen und Verbindungen:

Unternehmen	Verbindungen (Honorar für Vortrags-, Autoren-, Gutachter- oder Beratungstätigkeiten; Honorar für Vorbereitung von Fortbildungen; Erstattung von reise- oder Übernachtungskosten; Erstattung von Teilnahmegebühren an Fortbildungen; Patente; Geld aus Lizenzen/Tantiemen; Honorar für Durchführung von Auftragsstudien; Erhalt von Forschungsgeldern; andere)
Alexion GmbH	Beratertätigkeit, Vortrags- und Reisehonorar
CSL VIFOR	Vortragshonorar
Stada Pharm	Beratertätigkeit
Novartis Pharma	Honorar für Durchführung von Auftragsstudie

Meine erste Begegnung mit dem Komplementsystem vor 25 Jahren...

CD21 = CR2 (Complement receptor type 2)

Clin Exp Immunol 1999; 116:468–473

Analysis of Epstein–Barr virus (EBV) receptor CD21 on peripheral B lymphocytes of long-term EBV⁻ adults

W. J. JABS, M. PAULSEN, H. J. WAGNER*, H. KIRCHNER & H. KLÜTER *Institute of Immunology and Transfusion Medicine and *Department of Paediatrics, University of Lübeck School of Medicine, Lübeck, Germany*

... schon immer da,
... nie wahr genommen, doch aktiv,
... aber eigentlich nie verstanden 😊

Gliederung

- Aufbau der Komplementkaskaden
 - Alternativer Komplementweg
- Funktionen des Komplementsystems
- Rolle von Komplement bei Nierenerkrankungen
- Komplement-Inhibitoren
 - *now and then*
- Avacopan bei ANCA-assoziiierter Vaskulitis
 - *real world experience*

Das Komplementsystem schematisch

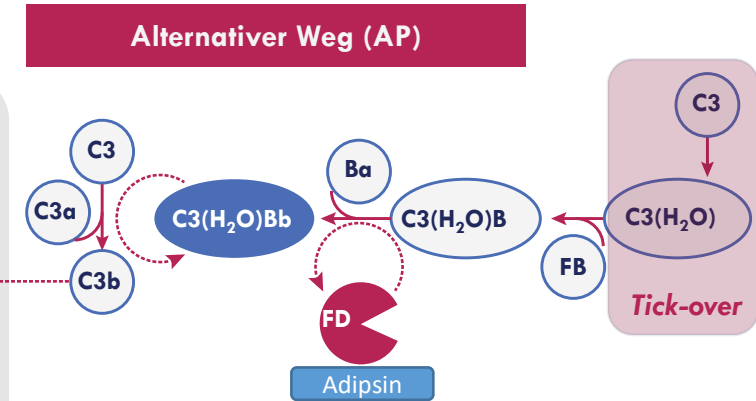
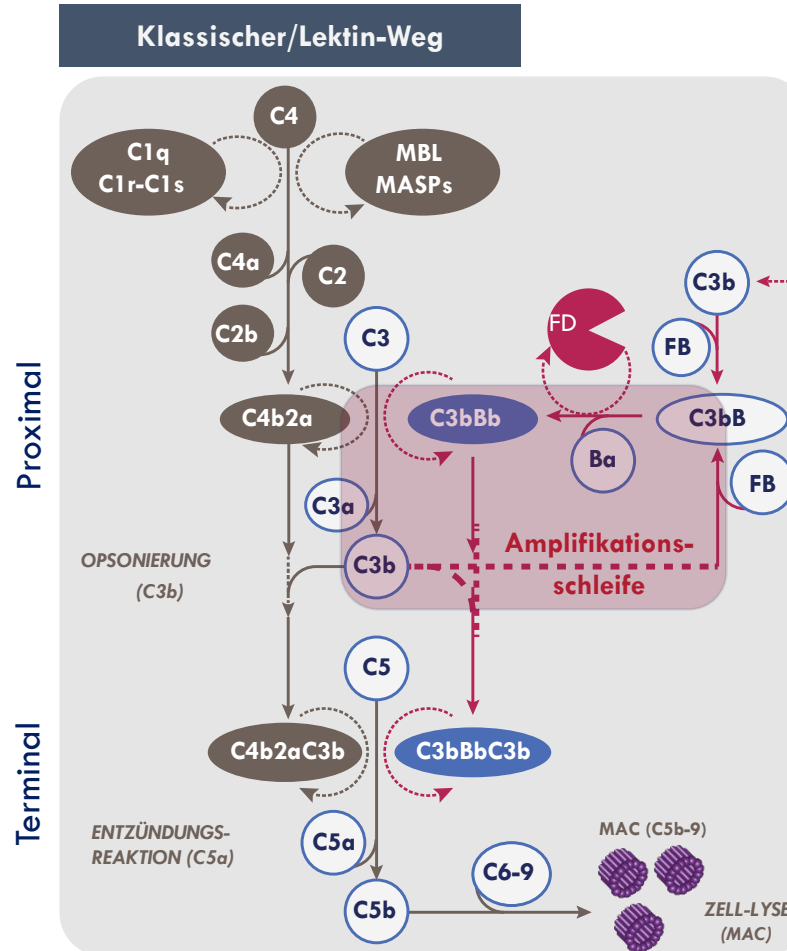
Alternativer Weg

- Immer aktiv
- Keine Unterscheidung von Selbst / Fremd
- Intensive Kontrolle durch Komplementregulatoren (membranständig und löslich)

Folgen fehlender Kontrolle (u.a.)

- intravasale Hämolyse (PNH)
- thrombotische Ereignisse (aHUS)
- Entzündung und Organschäden (AMD, C3G, MPGN, AAV...)

→ Morbidität und frühe Mortalität

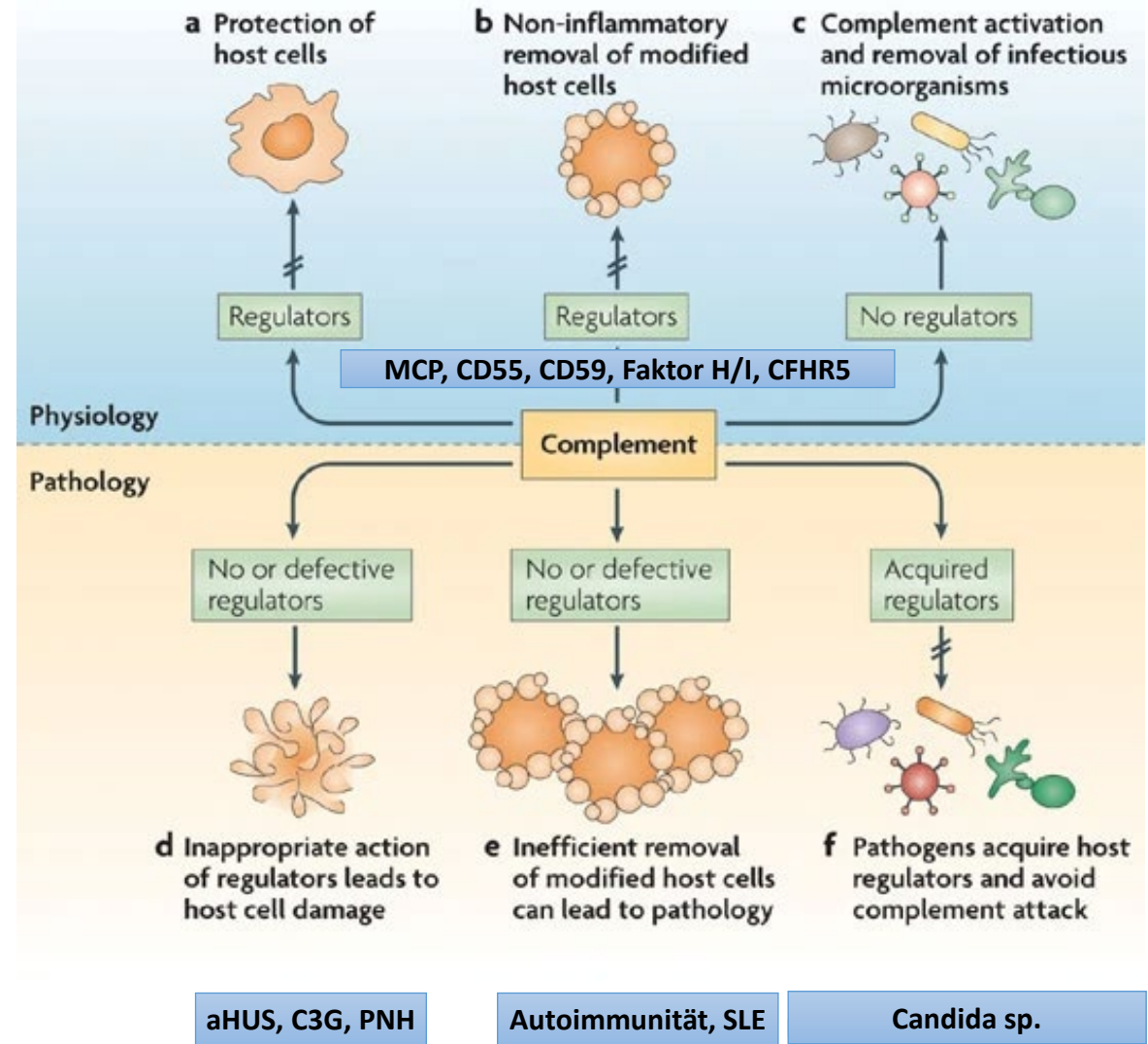


Grau schattiert: findet auf Zell- oder Gewebeoberflächen statt



Funktionen und Vorteile, aber auch Risiken des Komplementsystems

- Opsonisierung von Zellen und Mikroorganismen
 - Immunmodulation
- Stimulation der adaptiven Immunität
 - Zelladhäsion
 - Phagozytose
 - Chemotaxis
- Neutrophilen-Aktivierung
 - Gerinnungsaktivierung
- Zerstörung von Zellen/Mikroorganismen



Warum Komplement uns so sehr an die Nieren geht ...

Nach: Vivarelli et al. (2024) Kidney Int 106:369-391

Hoher hydrostatischer Druck zwischen zwei Arteriolen

- Vas afferens et efferens

Glomeruläres Endothel

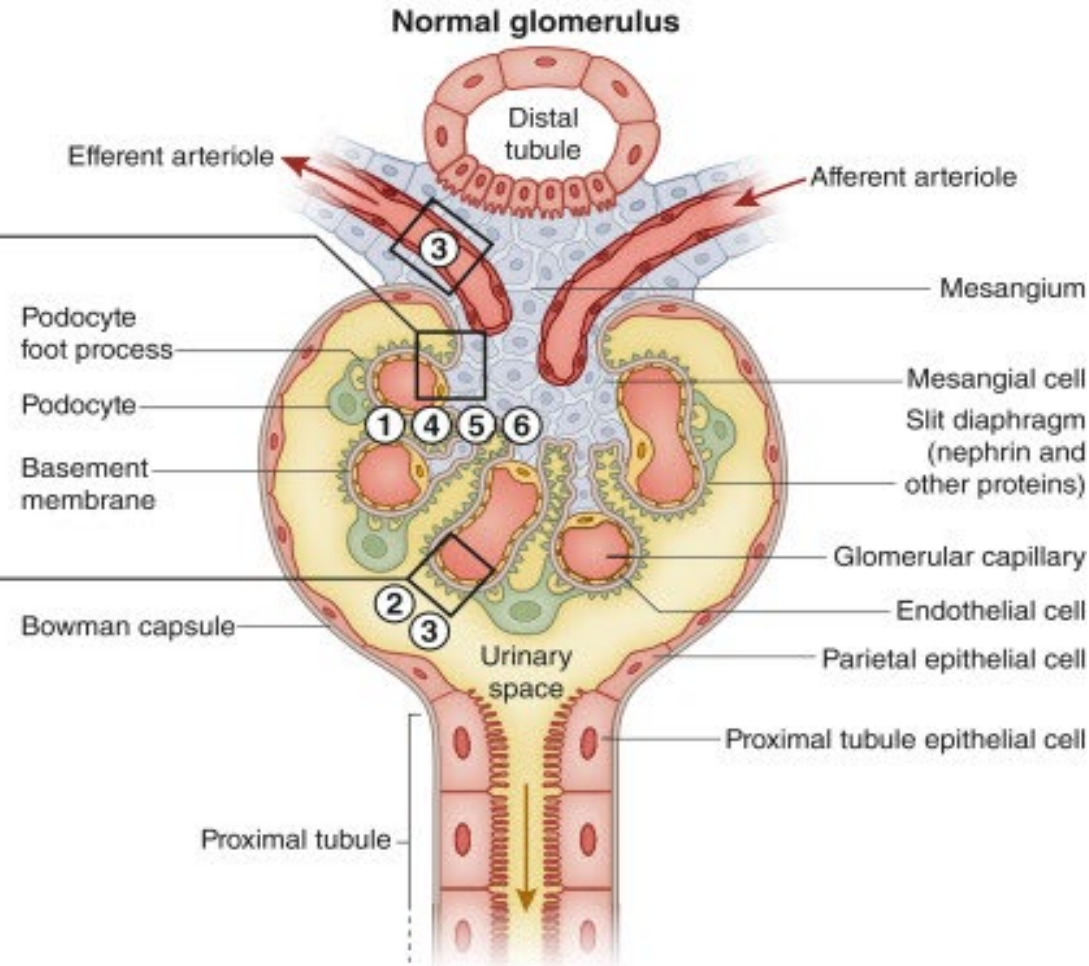
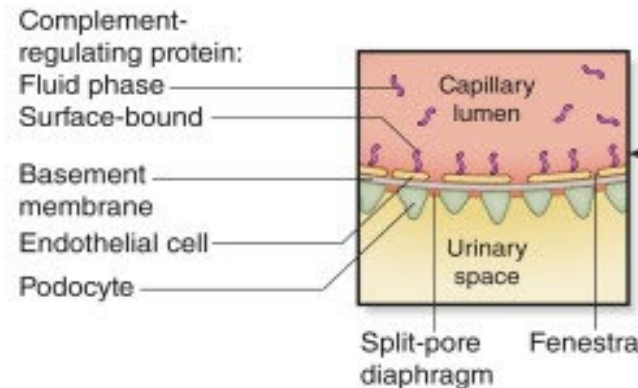
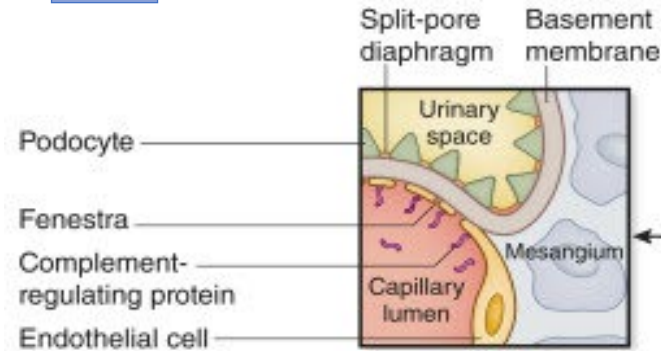
- Extrem flach und fenestriert (30 - 50%)
- Hohe Permeabilität = Vulnerabilität für Komplement-vermittelte Schäden

Hohe Expression von Komplementregulatoren:

- DAC, MCP, CD59 (Membran)
- Faktor H / I, C4BP (löslich)

a

Gesund



Rolle von Komplement-Dysregulation – primär vs. sekundär

Aus: Vivarelli et al. (2024) Kidney Int 106:369-391

Prototypical rare diseases

Complement dysfunction has primary role

Complement dysfunction is secondary driver of injury

Common multifactorial diseases

aHUS
C3G
Primary IC-MPGN

AAV, SLE
IgAN, IgAVN
APS, MN

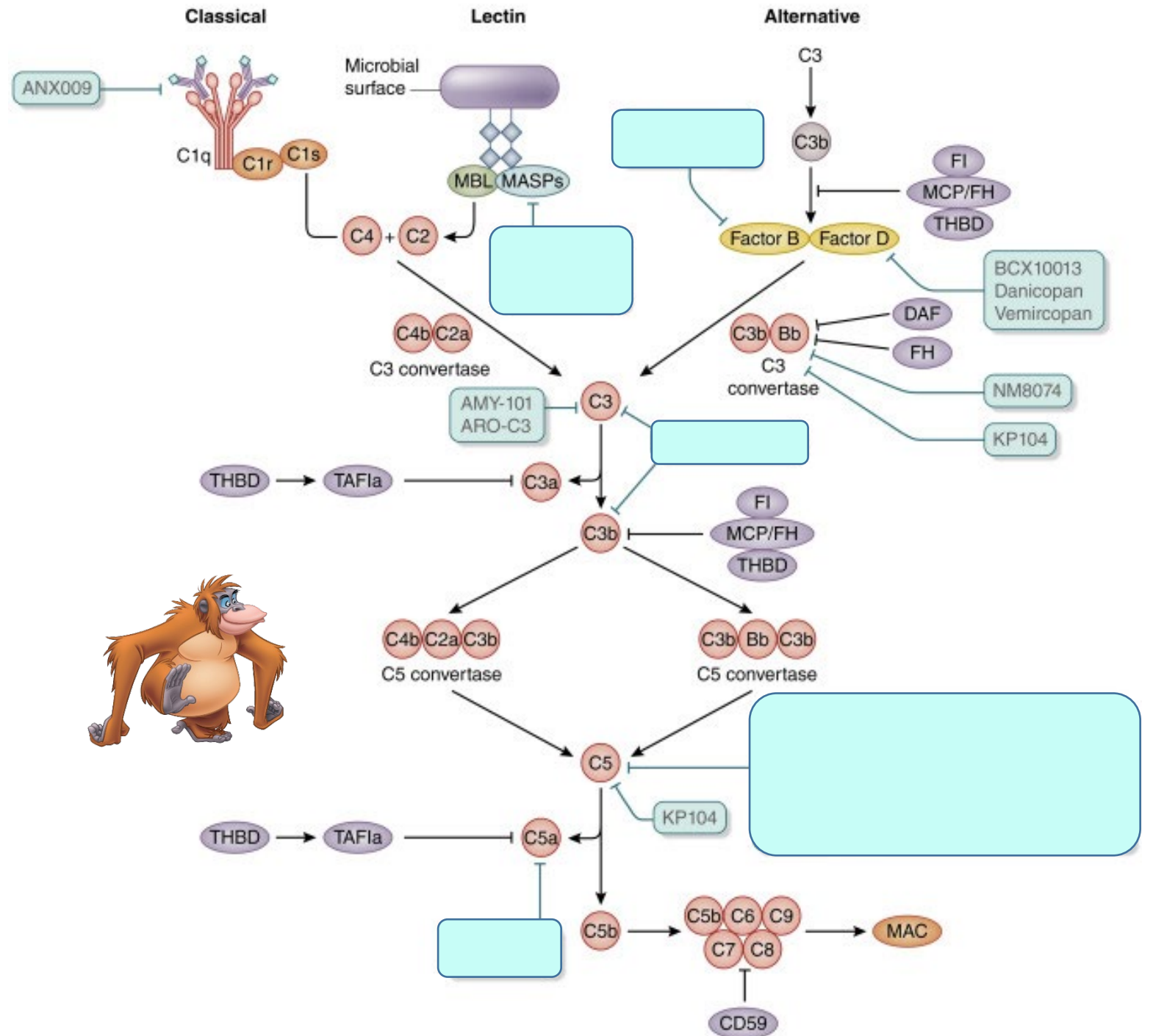
Secondary TMA
Secondary MPGN

Diabetic nephropathy

FSGS

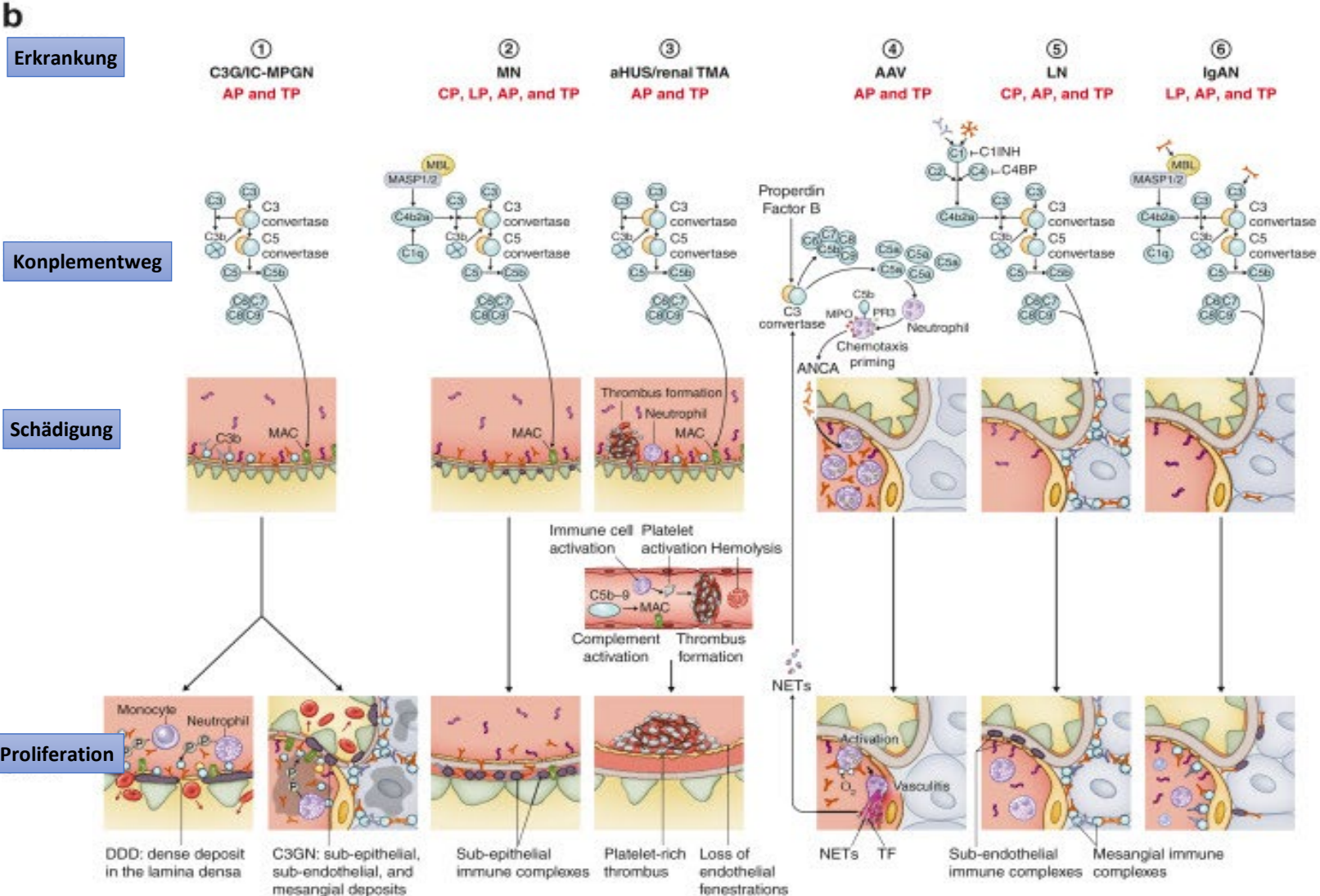
Potential impact of complement inhibition

Überblick: Komplement- Inhibitoren und ihre Angriffspunkte



Gezielte und spezifische Komplement- Inhibition notwendig / möglich ?

Nach: Vivarelli et al. (2024) Kidney Int 106:369-391



Glomeruläre Erkrankungen

- Unterschiedlichste Pathogenese (genetisch, autoimmun)
- Aktivierung des Komplementsystems via
 - AP, CP, LP -> TP
 - Hoher Überlappungsgrad
 - C3-Konvertase, TP
 - Effektorfunktionen erst ab C3-Level

Spezifische Komplement-Blockade – Herausforderungen

- proximal (vor/ab C3) vs. terminal (ab C5)
- selektiv vs. unselektiv

Was hilft ?

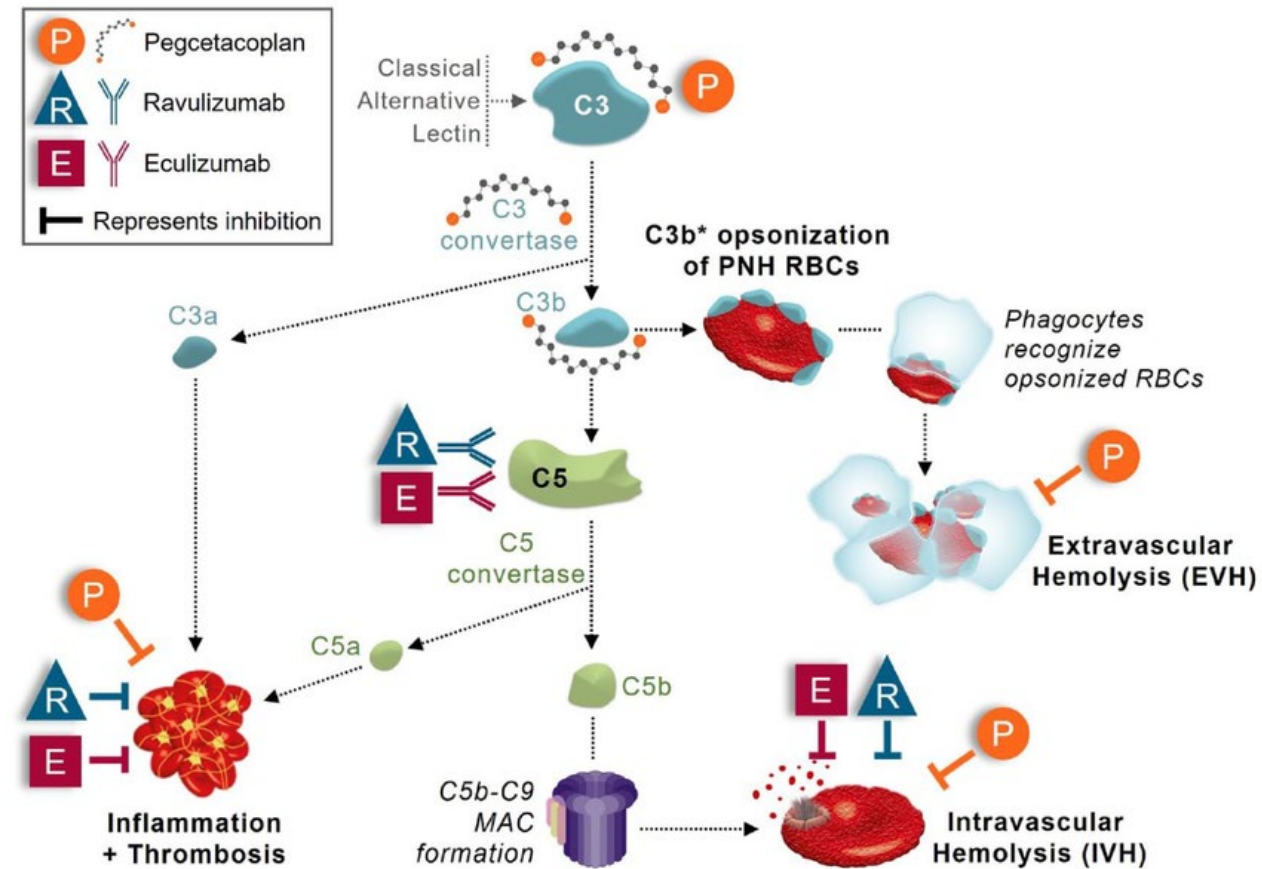
- Pharma-Industrie - *Study landscape*
- Neue Biomarker (?)

Study landscape zu Komplement-Inhibitoren – nephrologische Indikationen (Auswahl)

ERKRANKUNG	ZIEL	NAME	TYP	ROUTE	PHASE	STATUS
aHUS	C5	Crovalimab	mAb	IV	3	Rekrutierung
	FB	Iptacopan	Small molecule	PO	3	Rekrutierung
	MASP-2	Narsoplimab	mAb	IV	3	Unbekannt

Erfahrungen mit bisherigen Komplement-inhibierenden Therapien

- PNH, aHUS Prototypen Komplement-vermittelter Erkrankungen
- Pharmazeutische Entwicklungen durch PNH vorangetrieben
 - Terminale Komplementblockade (C5) nicht immer ausreichend für komplette Krankheitskontrolle
 - Extravasale Hämolyse durch C3b-Opsonierung
 - Entwicklung proximaler Komplement-Inhibitoren
 - Danicopan (Faktor D-Blockade) plus C5-Inhibition
 - Pegcetacoplan als komplette C3/C3b-Blockade
- aHUS spricht gut auf terminale Komplementblockade an
 - persistierende Hämolyse (extravasal) auch bei aHUS
 - Rolle der proximalen Komplementkaskade (?)
- Phase III Studien zu C3G / IC-MPGN
 - Iptacopan (FB) und Pegcetacoplan (C3) fast identische Phase 3-Daten (*late breaking trials ASN 2024*)
 - Danicopan (FD) dagegen kaum wirksam



Avacopan Zulassungsstudie (ADVOCATE)

- Avacopan ist Glucocorticoiden bezüglich einer Remissionserreichung innerhalb eines halben Jahres **nicht unterlegen**
- Avacopan ist Glucocorticoiden bezüglich des Erreichens einer anhaltenden Remission **nach einem Jahr überlegen**
- Therapie ermöglicht nahezu **komplette Steroidfreiheit** in der Induktions- und Erhaltungstherapie
- **Rezidiv-Rate** unter Avacopan ist signifikant niedriger als unter Prednison
- **Renaler Nutzen (eGFR-Verlauf)** unter Avacopan **höher** als unter Steroiden

Avacopan in Anti-Neutrophil Cytoplasmic Autoantibodies–Associated Vasculitis in a Real-World Setting



Jonas Zimmermann^{1,2,7}, Janis Sonnemann^{1,2,7}, Wolfram J. Jabs^{3,7}, Ulf Schönemarck⁴, Volker Vielhauer⁴, Markus Bieringer⁵, Udo Schneider⁶, Ralph Kettritz^{1,2} and Adrian Schreiber^{1,2}

Avacopan bei AAV – *real world experience*

39 Patienten:

- Mittleres Follow-up 41 m.
- Avacopan (100 %) und Rituximab (96 %) als Erhaltungstherapie

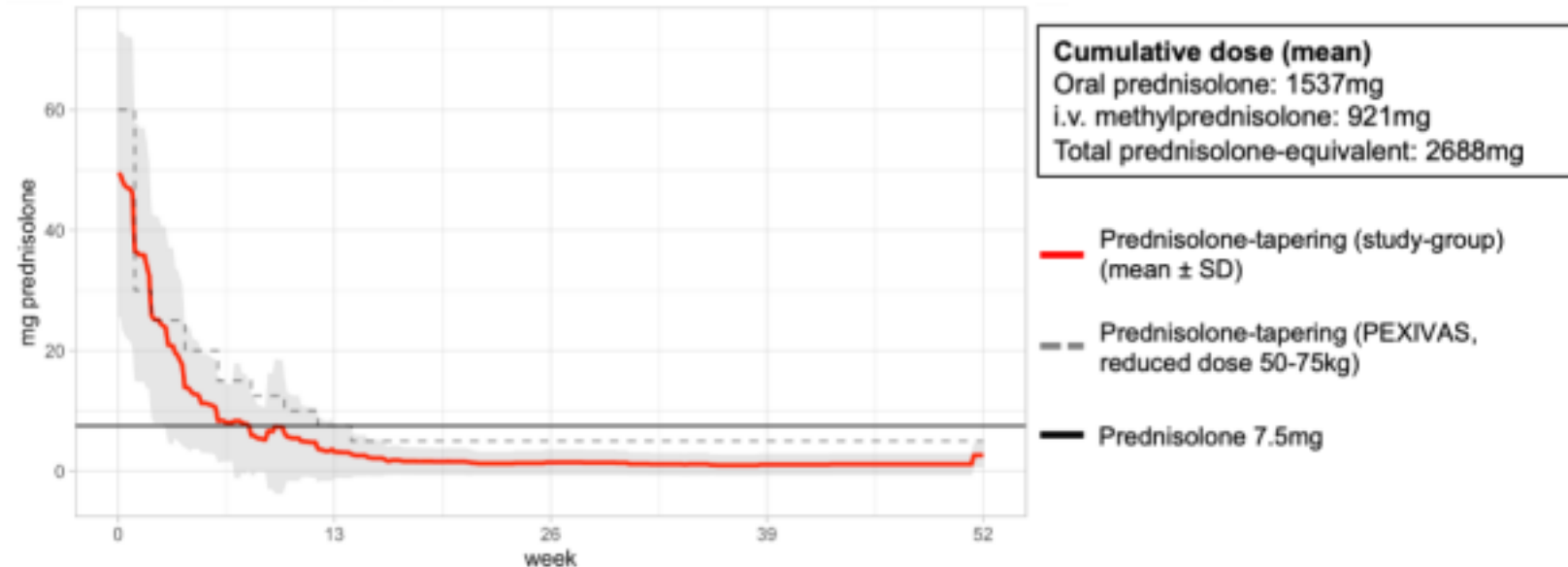
Gründe für Avacopan:

- Reduktion Steroide (77 %)
- Bessere *renal response* (eGFR; 59 %)
- Intensivierte Immunsuppression bei schwerem Verlauf oder Rezidiv (51 %)

Ergebnisse:

- Remission nach 6 m.: 87,5 %
- Remission nach 12 m.: 92 %
- Relapse: 10 %
- Relapse bei DAH: 5/12 (41,7 %; eigene Beobachtung)

Prednisolone-tapering (whole population, relapses excluded) n=35



- Ergebnisse der Advocate-Studie im Wesentlichen bestätigt
 - Rheumatologische Endpunkte (BVAS)
- Rituximab zur Erhaltung inzwischen Standardtherapie
 - anders als bei Advocate
- Intensivierte Induktionstherapien (CyP + RTx, CyP gefolgt von RTx) setzen sich durch
- Steroidfreiheit auch ohne Avacopan möglich (?)
 - Nierenfunktion (?)

Und was ich noch sagen wollte – *Take Home Messages*

- Komplementaktivierung bzw. fehlerhafte Regulierung inzwischen bei einer Vielzahl renaler Erkrankungen gut beschrieben
 - Einfluss auf die Pathogenese (hoch) wahrscheinlich
- Diagnostik von Komplementanomalien bislang nur Speziallaboren vorbehalten
 - Autoantikörper gegen Faktor H / B, C3b, C3Nef, C4Nef, C5Nef
- Komplementdefekte sind therapierbar
 - Gezielte Target-Identifizierung erlaubt möglicherweise die Entwicklung neuer Wirkstoffe und damit eine individualisierte Therapie
 - Rolle der Nephropathologie (?)
- Komplement-Inhibition – egal auf welcher Ebene – bislang sehr sicher
 - Wenig infektiologische Nebenwirkungen
 - Impfnotwendigkeit gegen bekapselte Bakterien beachten (!)