Erfolgreiche Behandlung einer schweren interstitiellen Pneumonie durch Entfernung zirkulierender Autoantikörper: eine Fallserie

Philipp Eller^a Holger Flick^b Gernot Schilcher^a Florentine Moazedi-Fürst^c Kathrin Eller^d
Emina Talakic^e Josef Hermann^c Yannick Allanore^f Horst Olschewski^b

^aIntensivstation, Abteilung für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich; ^bAbteilung für Pulmonologie, Abteilung für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich; ^cAbteilung für Rheumatologie, Abteilung für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich; ^dAbteilung für Nephrologie, Abteilung für Innere Medizin, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich; ^eAbteilung für Radiologie, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich; ^fUniversité Rheumatology A Department, Cochin Hospital, Paris Descartes University, Paris, Frankreich

Schlüsselwörter

Interstitielle Lungenerkrankung · Immunsuppression · Vaskulitis · Autoimmunität · Röntgenuntersuchung

Zusammenfassung

Hintergrund: Über den Nutzen einer intensivierten Immunsuppression bei Patienten mit schwerer interstitieller Pneumonie, die mit Zeichen einer Autoimmunerkrankung oder neu auftretenden Bindegewbserkrankung assoziiert ist, liegen nur begrenzte klinische Daten vor.

Fallbericht: In der vorliegenden Arbeit berichten wir über eine Serie von 3 aufeinander folgenden Patienten mit schwerer interstitieller Lungenerkrankung, die eine endotracheale Intubation und mechanische Beatmung erforderte. Die ersten beiden Patienten erfüllten zahlreiche diagnostische Kriterien für ein neu aufgetretenes Antisynthetase-Syndrom und der 3. Patient wies Kriterien für einen systemischen Lupus erythematodes auf. Wir entschieden uns dafür, bei diesen kritisch kranken Patienten eine aggressive immunsuppressive Strategie zu verfolgen, die den therapeutischen

Plasmaaustausch sowie eine Immunadsorption und Gabe von Cyclophosphamid und Rituximab beinhaltet. Alle 3 Patienten erholten sich von der respiratorischen Insuffizienz und wurden schließlich nach erfolgreicher Entwöhnung vom Beatmungsgerät unter laufender Immunsuppression aus dem Krankenhaus entlassen.

Schlussfolgerung: Patienten mit einer schweren Bindegewbserkrankung-assoziierten interstitiellen Lungenerkrankung und respiratorischer Insuffizienz können von einem aggressiven immunsuppressiven Therapieschema und einer extrakorporalen Blutreinigung mit schneller Verringerung der zirkulierenden Autoantikörper profitieren. Das eindrucksvolle klinische Ansprechen in dieser kleinen Fallserie sollte im Rahmen einer kontrollierten klinischen Studie untersucht werden.

© 2021 Eller, Flick, Schilcher, Moazedi-Fürst, Eller, Talakic, Hermann, Allanore, Olschewski

Hintergrund

Derzeit liegen keine randomisierten kontrollierten Studien oder Fall-Kontroll-Studien vor, die darauf schließen lassen, dass Immunsuppressiva bei Patienten mit interstitieller Pneumonie, die Merkmale einer Autoimmunerkrankung aufweist, oder bei Patienten mit Antisynthetase-Syndrom wirksam oder sicher sind [1–7]. In der vorliegenden Arbeit stellen wir eine Fallserie von 3

aufeinander folgenden kritisch kranken Patienten vor, die eine schwere respiratorische Insuffizienz entwickelten und eine endotracheale Intubation und mechanische Beatmung benötigten. Die Tatsache, dass alle 3 Patienten ihre kritische Erkrankung überlebten spricht dafür, dass unsere aggressive immunsuppressive Strategie, die eine schnelle Reduzierung der zirkulierenden Autoantikörper zum Ziel hatte, möglicherweise lebensrettend war.

Fallvorstellung

Patient 1

Dieser Patient, ein 60-jähriger Mann, hatte eine seit 4 Wochen zunehmende Dyspnoe und allgemeine Schwäche sowie einen unbeabsichtigten Gewichtsverlust von 10 kg über die letzten Monate. Seine medizinische Vorgeschichte war im Wesentlichen unauffällig. Als Medikation hatte er in den vorangegangenen 3 Wochen Caspofungin (70 mg 1-mal täglich) erhalten, ohne dass es zu einer klinischen Besserung gekommen wäre. Diese medikamentöse Therapie erfolgte aufgrund eines positiven PCR-Testergebnisses auf *Pneumocystis jirovecii* in der Bronchiallavageflüssigkeit, die im Rahmen einer ambulanten Bronchoskopie 26 Tage vor der stationären Aufnahme gewonnen worden war. Parallel dazu war der Serumspiegel von Beta-D-Glucan auf 219 pg/ml erhöht (Normalwert <80 pg/ml). Der Patient war in Vollzeit als Elektriker tätig und hatte in den vergangenen 6 Monaten mit Mineralwolle gearbeitet. Bei der initialen klinischen Untersuchung fanden sich Rasselgeräusche über beiden Lungenflügeln und eine erhöhte Körpertemperatur von bis zu 37,4 °C; eine Myopathie oder andere Zeichen einer Bindegewebserkrankung waren jedoch nicht nachweisbar. Die an Tag 2 durchgeführte Computertomographie (CT)-Untersuchung des Thorax (Abb. 1a) zeigte eine bilaterale interstitielle Lungenerkrankung mit überwiegend axialer Verteilung, subpleuralen Konsolidierungen, allerdings kein Honigwabemuster, wie es typischerweise bei interstitiellen Lungenerkrankungen, die mit Bindegewebserkrankungen assoziiert sind, auftritt [8]. Die Laboruntersuchungen ergaben erhöhte PL-12-Antikörpertiter von 110 U/ml und Anti-Ro52-Titer von

26 U/ml (Normalwert für beide: <10), die auf ein Antisynthetase-Syndrom hindeuteten, jedoch keine erhöhten Kreatinkinase-Spiegel und der Patient hatte keine Mechanikerhände. Der Patient erhielt Prednisolon (1 mg/kg Körpergewicht 1-mal täglich). Bedauerlicherweise verschlechterten sich die Dyspnoe und Hypoxie weiter, und die an Tag 10 erstellten CT-Aufnahmen des Thorax zeigten eine ausgeprägte Verschlechterung der Infiltrate (Abb. 1b). Der Patient entwickelte eine progrediente respiratorische Insuffizienz, die eine nicht invasive mechanische Beatmung und schließlich eine endotracheale Intubation erforderlich machte. Unmittelbar nach der endotrachealen Intubation erfolgte eine Kontroll-PCR der Bronchiallavageflüssigkeit auf *Pneumocystis jirovecii*, die negativ ausfiel und die Serumspiegel von Beta-D-Glucan lagen im Normbereich; somit war eine anhaltende Infektion mit *Pneumocystis jirovecii* weitgehend ausgeschlossen. Aufgrund der raschen klinischen Verschlechterung entschieden wir uns für eine aggressive immunsuppressive Therapie, die die Entfernung der zirkulierenden Autoantikörper mithilfe einer Reihe von Plasmaaustauschbehandlungen und die anschließende Langzeit-Immunsuppression mit Cyclosporin A beinhaltete. Das Plasmavolumen wurde anhand von Körpergröße, -gewicht und Hämatokrit berechnet und als Ersatzflüssigkeit wurde gefrorenes Frischplasma verwendet. Da der Patient nach dem 2. Plasmaaustausch eine transfusionsbezogene akute Lungenschädigung entwickelte, stellten wir die Therapie von der Plasmaaustauschbehandlung auf eine tägliche Immunadsorption um, wobei gleichzeitig Cyclosporin-A-Serumspiegel von 100–200 ng/ml angestrebt wurden. Als Sorptionsmittel verwendeten wir das Peptid GAM, um spezifisch Immunglobulin G zu entfer-

Abb. 1. Patient 1. Die Computertomographie (CT)-Aufnahmen des Thorax an Tag 2 (**a**) und Tag 10 (**b**) zeigen eine interstitielle Pneumonie mit überwiegend axialer Verteilung, subpleuralen Konsolidierungen und fehlendem Honigwabemuster. Besserung in der Thorax-CT-Aufnahme an Tag 37 (**c**). Es bestand ein enger zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Beginn der Plasmaaustauschtherapie an Tag 14 (blauer Pfeil) und den 9 Immunadsorptionen (grüne Pfeile von Tag 19 bis Tag 30) und der Besserung des Oxygenierungsindex (geschlossene Quadrate) (**d**).

Abb. 2. Patient 2. Die Computertomographie (CT)-Aufnahmen des Thorax an Tag 17 (a) und Tag 28 (b) zeigen eine progrediente interstitielle Pneumonie mit Verdichtung und teilweise konsolidierten Infiltraten, eine feine retikuläre Zeichnung und ein fehlendes Honigwabemuster. Dramatische Besserung in der CT-Aufnahme des Thorax an Tag 71 (c). Es bestand ein enger zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Beginn der Plasmaaustauschtherapie an Tag 24 (blauer Pfeil) und der Infusion von Cyclophosphamid (roter Pfeil) und Rituximab (violetter Pfeil) an Tag 28 und Tag 42 und der Besserung des Oxygenierungsindex (geschlossene Quadrate) (d).

nen [9]. Unter diesem immunsuppressiven Therapieschema, das eine Serie von 9 Immunadsorptionen und eine gleichzeitige T-Zell-Hemmung mit Cyclosporin A umfasste, besserte sich der Zustand des Patienten allmählich und er wurde nach 6 Tagen extubiert. In den CT-Aufnahmen zeigte sich eine deutliche Rückbildung der interstitiellen Pneumonie und der Patient wurde an Tag 37 von der Intensivstation entlassen (Abb. 1c). Zwischen dem Beginn der Immunsuppression und der Besserung des Oxygenierungsindex bestand ein enger zeitlicher Zusammenhang (Abb. 1d). Wir untersuchten den Patienten regelmäßig auf virale Superinfektionen. Am Tag der Aufnahme auf die Intensivstation und in den vorangegangenen Wochen fanden sich weder im Blut noch in der Bronchiallavageflüssigkeit Hinweise auf eine reaktivierte Cytomegalievirus (CMV)-Infektion. Allerdings stellten wir an Tag 22, nachdem der Patient erfolgreich vom Beatmungsgerät entwöhnt worden war, leicht erhöhte Zytomegalievirus-Titer im Blut (460 Kopien/ml) fest. Sechs Tage später und nach Einleitung einer Therapie mit Sulfametrol/Trimethoprim und Ganciclovir (5 mg/kg Körpergewicht 1-mal täglich) war kein Cytomegalievirus mehr nachweisbar. Nach 56 Tagen wurde der Patient mit einer Langzeit-Sauerstofftherapie von 2 l/min für mindestens 16 Stunden/Tag aus dem Krankenhaus entlassen. Bei den Nachsorgeuntersuchungen nach 6 und 12 Monaten zeigte sich eine stabile Erkrankung mit niedrigen Anti-PL12-Antikörpertitern (34–45 U/ml) unter der laufenden immunsuppressiven Therapie mit Prednisolon und Cyclosporin A. Die Prednisolon- und die Langzeit-Sauerstofftherapie wurden nach 12 Monaten abgesetzt.

Patient 2

Dieser Patient, ein 59-jähriger Mann, litt seit 2 Wochen an zunehmender Dyspnoe, Husten ohne Auswurf und symmetrischer proximaler Muskelschwäche. Seine medizinische Vorgeschichte war unauffällig. Er arbeitete in Vollzeit als Metallarbeiter und nahm keine Medikamente ein. Einige Tage vor der stationären Aufnahme hatte er Schmerzen in den kleinen Gelenken der Hände und Füße. Bei der initialen klinischen Untersuchung fanden sich Rasselgeräusche über beiden Lungenflügeln und Fieber von bis zu 38,3 °C. Die Hand- und Fingergelenke waren nicht geschwollen. Die Röntgenaufnahmen des Thorax zeigten bilaterale Infiltrate, und die Laboruntersuchung ergab erhöhte Creatinkinase-Serumspiegel von 4822 U/l (Normalwert: <170 U/l) sowie positive Anti-Jo-1-Antikörpertiter von 80 U/ml und Anti-Ro52-Titer von 104 U/ml (Normalwert für beide: <10 U/ml), die für ein Antisynthetase-Syndrom sprechen. Der Patient erhielt eine Behandlung mit Prednisolon (1 mg/kg Körpergewicht 1-mal täglich), niedrig dosiertem Cyclosporin A (50 mg 2-mal täglich) und intravenösen Immunglobulinen (0,4 g/kg Körpergewicht 1-mal täglich). Unter dieser Behandlung kam es zu einer raschen Verschlimmerung der Dyspnoe und der radiologischen Befunde, erkennbar an einer dramatischen Verschlechterung der Thorax-CT-Aufnahme an Tag 17 (Abb. 2a). Diese zeigte eine Verdichtung und teilweise konsolidierte interstitielle Pneumonie mit überwiegend subpleuralen Konsolidierungen, eine feine retikuläre Zeichnung und kein Honigwabemuster. An Tag 18 des Krankenhausaufenthalts wurde der Patient auf die Intensivstation verlegt, wo eine sofortige Intubation und mechanische Beatmung erforderlich war. Es erfolgten um-

Abb. 3. Patient 3. Die Computertomographie des Thorax zeigt eine interstitielle Pneumonie an Tag 2 (a) und Tag 15 (b). Die an Tag 43 eingeleitete Immunsuppression mit Cyclophosphamid (roter Pfeil) führte zu einer eindrucksvollen klinischen Besserung. Nach 15 Monaten erfolgte eine Kontroll-CT-Untersuchung des Thorax (c). Es bestand ein enger zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Beginn der Cyclophosphamid-Therapie an Tag 43 und der Besserung des Oxygenierungsindex (d).

fangreiche mikrobiologische Untersuchungen von Blut- und Bronchiallavage-Proben, die keine Hinweise auf opportunistische Infektionen lieferten, und die an Tag 28 erstellten CT-Aufnahmen zeigten eine ausgedehnte Krankheitsprogression (Abb. 2b). Daher entschieden wir uns an Tag 28 für eine Entfernung der zirkulierenden Autoantikörper und eine aggressive immunsuppressive Therapie, die eine Serie von 5 Plasmaaustauschbehandlungen mit anschließender Gabe von Rituximab- (1000 mg) und Cyclophosphamid-Infusionen (10 mg/kg Körpergewicht) umfasste. Die initiale Behandlung mit niedrig dosiertem Cyclosporin A wurde abgesetzt. Da sich der Zustand des Patienten funktionell und morphologisch in der CT-Aufnahme der Lunge besserte, erhielt er nach 2 Wochen erneut Rituximab- und Cyclophosphamid-Infusionen. An Tag 48 wurde der Patient extubiert. Die CT-Aufnahme des Thorax an Tag 71 ergab eine vollständige Rückbildung der interstitiellen Pneumonie (Abb. 2c). Es bestand ein enger zeitlicher Zusammenhang zwischen dem Beginn der immunsuppressiven Therapie und der funktionellen Besserung des Oxygenierungsindex (Abb. 2d). Nach 78 Tagen wurde der Patient mit einer Langzeit-Sauerstofftherapie von 2 l/min für mindestens 16 Stunden/Tag aus dem Krankenhaus entlassen. Bei den Nachsorgeuntersuchungen nach 2 Monaten zeigten sich eine stabile Erkrankung ohne notwendige Langzeit-Sauerstofftherapie, niedrige Anti-Jo-1-Antikörpertiter (25 U/ml) und niedrige Anti-Ro52-Antikörpertiter (26 U/ml) unter der laufenden immunsuppressiven Therapie mit Rituximab und Prednisolon.

Patient 3

Dieser Patient, ein 60-jähriger Mann, litt seit 2 Jahren an zunehmender Dyspnoe. Im Alter von 59 Jahren war er aus seinem Beruf als Fliesenleger ausgeschieden. Bei der initialen klinischen Untersuchung fanden sich Rasselgeräusche über den Lungenflügeln sowie indolente erythematöse Plaques im Gesicht, die sich nach UV-Exposition verschlimmert hatten. Die an Tag 2 durchgeführte CT-Untersuchung ergab ein Lungenemphysem mit vorwiegend subpleuralen interstitiellen Konsolidierungen (Abb. 3a). Die Laboruntersuchungen zeigten positive fein gesprenkelte antinukleäre Antikörper mit einem Titer von 1:1280 und Anti-Ro60-Antikörper von 17 U/ml (Normalwert: <10 U/ml). Trotz nicht invasiver Beatmung und Steigerung der Prednisolon-Dosis auf 1 mg/kg Körpergewicht 1-mal täglich verschlechterte sich der Zustand des Patienten rasch und an Tag 8 wurde er wegen einer hyperkapnischen respiratorischen Insuffizienz intubiert. Nach 7 Tagen unternahmen wir einen Entwöhnungsversuch vom Beatmungsgerät, mussten den Patienten jedoch an Tag 18 wegen eines hyperkapnischen Weaning-Versagens erneut intubieren (Abb. 3b). An Tag 24 wurde der Patient schließlich extubiert. Da es unter der Prednisolon-Therapie (1 mg/kg Körpergewicht 1-mal täglich) zu keiner wesentlichen Besserung kam, steigerten wir immunsuppressive Therapie, und er erhielt an Tag 43 eine Cyclophosphamid-Infusion (500 mg alle 4 Wochen). Unter diesem immunsuppressiven Therapieschema besserte sich der Zustand des Patienten langsam (Abb. 3c). Nach 55 Tagen wurde er mit einer

Langzeit-Sauerstofftherapie von 2 l/min für mindestens 16 Stunden/Tag aus dem Krankenhaus entlassen. Bei den Nachsorgeuntersuchungen nach 15 Monaten unter laufender immunsuppressiver Therapie mit Mycophenolatmofetil (1000 mg 2-mal täglich) und Prednisolon zeigten sich ein verringerter Bedarf an Langzeitsauerstofftherapie sowie niedrige antinukleäre Antikörpertiter (1:160) und in der Kontroll-CT-Untersuchung des Thorax fand sich keine interstitielle Pneumonie (Abb. 3d).

Diskussion und Schlussfolgerungen

In der vorliegenden Arbeit berichten wir über drei aufeinander folgende Patienten mit Bindegewebskrankheit-assoziiierter interstitieller Lungenerkrankung und schwerer respiratorischer Insuffizienz, die sich in einer ausweglosen Lage befanden und offensichtlich von einer aggressiven immunsuppressiven Therapie profitierten. Das klinische Ansprechen zeigte sich in sequenziellen Computertomographieaufnahmen, in der funktionellen Erholung, die anhand von Blutgasanalysen nachgewiesen wurde, und im körperlichen Zustand der Patienten. Alle 3 erholten sich und erreichten einen Zustand, der mit dem vor der Exazerbation ihrer Erkrankung vergleichbar war. Interessanterweise korrelierte die Krankheitsaktivität bei allen Patienten eng mit den Autoantikörpertitern. In den Fällen, die Merkmale eines Antisynthetase-Syndroms aufwiesen, bestand das Ziel darin, mittels Plasma-pherese und/oder Immunadsorption schnellstmöglich die Autoantikörper aus dem Blut zu entfernen.

Natürlich ist es aufgrund des kleinen Datensatzes nicht möglich, Therapieempfehlungen abzugeben. Das klinische Ansprechen fiel jedoch so eindrucksvoll aus, dass wir uns entschieden, die Fachgemeinschaft darüber zu informieren. Unsere früheren Erfolgsraten bei vergleichbaren Patienten, bei denen keine derartige aggressive Therapie zur Anwendung kam, waren eher dürftig. Daher liefert diese Serie von aufeinander folgenden, erfolgreich behandelten Fällen zusätzliche Evidenzen zu ähnlichen früheren Berichten und sie deutet darauf hin, dass bei speziellen klinischen Konstellationen möglicherweise nur die Entfernung der zirkulierenden Autoantikörper realistische Erfolgschancen bietet [10–12].

Therapien wie Plasmaaustausch, Immunadsorption und Cyclophosphamid in Kombination mit Rituximab oder Cyclosporin A könnten auch bei ähnlichen Fällen von schweren progredienten

interstitiellen Lungenerkrankungen, die nicht auf eine Kortikosteroidbehandlung ansprechen, insbesondere bei Patienten mit Antisynthetase-Syndrom, in Betracht kommen. Darüber hinaus zeigt unsere Fallserie, dass es schwierig sein kann, zwischen einer interstitiellen Pneumonie mit Autoimmunmerkmalen und einer interstitiellen Lungenerkrankung, die durch eine neu aufgetretene Bindegewebserkrankung bedingt ist, zu unterscheiden. Allerdings scheint eine solche Unterscheidung bei schwerkranken Patienten nur begrenzte Auswirkungen auf die Therapie zu haben. Interessanterweise handelte es sich bei allen 3 aufeinander folgenden Fällen um Männer um die 60 Jahre, die beruflich als Handwerker sehr aktiv gewesen waren und von denen 2 bis wenige Wochen vor der Dekompensation keine Krankheitszeichen hatten. Möglicherweise ist bei dieser Konstellation eine aggressive Therapie mit einer höheren Erfolgsrate verbunden als bei anderen klinischen Konstellationen. Andererseits wiesen 2 unserer Patienten erhöhte Anti-Ro-52-Antikörpertiter auf, die mögliche Risikomarker für ein schlechteres pulmonales Outcome bei interstitieller Lungenerkrankung sind [13, 14].

Unsere Erfahrungen rechtfertigen eine kontrollierte klinische Studie, in der die Sicherheit und Wirksamkeit der Entfernung von zirkulierenden Autoantikörpern bei Patienten mit Bindegewebserkrankung-assoziiierter interstitieller Lungenerkrankung und schwerer respiratorischer Insuffizienz untersucht werden.

Disclosure Statement

Die Autoren erklären, dass keine Interessenskonflikte bestehen.

Lizenzangabe

Philipp Eller, Holger Flick, Gernot Schilcher, Florentine Moazedi-Fürst, Kathrin Eller, Emina Talakic, Josef Hermann, Yannick Allanore, Horst Olschewski: Successful treatment of severe interstitial pneumonia by removal of circulating autoantibodies: a case series. BMC Pulm Med. 2021;21(1):13 (DOI 10.1186/s12890-020-01386-2). © 2020 Die Autoren (Übersetzung; Danksagung, Autorenbeiträge, Finanzielle Unterstützung, Verfügbarkeit von Daten und Materialien, Genehmigung durch die Ethikkommission und Einwilligung in die Teilnahme und Zustimmung zur Veröffentlichung gekürzt), lizenziert unter CC BY 4.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>).

Literatur

Die Literatur ist unter www.karger.com/Article/Fulltext/515362 abrufbar.