Rasche Wirkung von Benralizumab bei einer Exazerbation von schwerem eosinophilen Asthma im Zusammenhang mit eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis

Carlos Martínez-Rivera^a Ignasi Garcia-Olivé^a Blanca Urrutia-Royo^a Maria Basagaña-Torrento^b
Antoni Rosell^a Jorge Abad-Capa^a

^aAbteilung für Lungenheilkunde, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, CIBERES, Universitat Autònoma de Barcelona, Badalona, Spanien; ^bAbteilung für Allergologie, Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona, Spanien

Schlüsselwörter

Schweres eosinophiles Asthma · Benralizumab · eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis · Lungenfunktion

Zusammenfassung

Hintergrund: Hintergrund: Bei der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) handelt es sich um eine Erkrankung, die mit schwerem unkontrolliertem eosinophilem Asthma einhergeht. Eosinophile Granulozyten spielen bei der Pathogenese beider Erkrankungen eine wichtige Rolle. Benralizumab ist ein anti-eosinophiler monoklonaler Antikörper. Er bindet an die Alpha-Untereinheit des menschlichen Interleukin-5-Rezeptors (IL-5R α), der auf der Oberfläche von Eosinophilen und Basophilen exprimiert wird. Wir stellen den ersten Fall einer raschen Besserung der Symptomatik und Lungenfunktion bei Aufnahme eines Patienten wegen der Exazerbation eines schweren eosinophilen Asthmas im Zusammenhang mit EGPA vor.

Fallvorstellung: Ein 57-jähriger Mann, bei dem schweres eosinophiles Asthma im Zusammenhang mit EGPA diagnostiziert worden war, wurde aufgrund eines schweren Bronchospasmus in der Abteilung für Lungenheilkunde aufgenommen. Bei der Aufnahme wies der Patient 2300 Eosinophile/ μ l auf. Trotz Intensivbehandlung mit Bronchodilatoren, intravenösem Methylprednisolon in einer Dosis von 80 mg/Tag, Sauerstofftherapie und Verneblung mit Budesonid traten bei dem Patienten weiterhin täglich Bronchospasmus-Episoden auf. Zehn Tage nach der Aufnahme wurde dem Pa-

tienten bei einer Eosinophilenzahl im Blut von 1700 Zellen/ μ l Benralizumab 30 mg s.c. verabreicht. An diesem Tag lag das forcierte expiratorische Volumen in 1 Sekunde (FEV₁) bei 28% des theoretischen Wertes (1150 ml). Am dritten Tag hatte sich das FEV₁ auf 110 ml (31%) verbessert. Am neunten Tag betrug das FEV₁ 5% (2100 ml). Die Eosinophilenzahl im Blut betrug am neunten Tag 0 Zellen/ μ l.

Schlussfolgerungen: Die rasche Verbesserung des FEV₁ steht im Einklang mit Untersuchungen auf der Grundlage klinischer Studien, in denen nach zwei Tagen eine Verbesserung des Spitzenflusses (*peak flow*) festgestellt wurde. Zudem zeigte sich in einer Phase-II-Studie ein schnelles Ansprechen bei exazerbiertem Asthma in der Notaufnahme. Die rasche Besserung und der potenzielle Vorteil von Benralizumab bei der Behandlung von EGPA werden durch die anti-eosinophile Wirkung nach 24 Stunden sowie die Wirkung in unterschiedlichen Geweben bestimmt. Der vorliegende Fall lässt auf den Nutzen von Benralizumab bei Patienten mit EGPA und eosinophilem schwerem Asthma schließen, deren Bronchospasmus während eines stationären Aufenthalts aufgrund einer Exazerbation des Asthmas auf eine herkömmliche Behandlung nicht anspricht.

© 2021 Martínez-Rivera, Garcia-Olivé, Urrutia-Royo, Basagaña-Torrento, Rosella, Abad-Capa

Hintergrund

Bei der eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA) kommt es zu einer nekrotisierenden Vaskulitis der kleinen und mittleren Blutgefäße. Die Erkrankung betrifft zahlreiche Organe, u.a. die Lunge, unterschiedlich stark und geht mit schwerem unkontrolliertem eosinophilem Asthma einher. Eosinophile Granulozyten spielen bei der Pathogenese beider Erkrankungen eine wichtige Rolle. Die Pathogenese der EGPA ist weitgehend ungeklärt. Ihre Entstehung wird auf eine Wechselwirkung zwischen genetischen Faktoren und der Exposition gegenüber Umweltfaktoren wie z.B. Infektionserregern, Vögeln, Kokain oder Arzneimitteln zurückgeführt. Infolge dessen wird eine Entzündungsantwort unter Beteiligung von Eosinophilen ausgelöst. Man vermutet, dass hierbei die klonale Expansion von TCD8-Zellen und – in geringerem Maße – von TCD4-Zellen eine Rolle spielen könnte [1].

Benralizumab ist ein anti-eosinophiler monoklonaler Antikörper. Er bindet an die Alpha-Untereinheit des menschlichen Interleukin-5-Rezeptors (IL-5R α), der auf der Oberfläche von Eosinophilen und Basophilen exprimiert wird. Durch eine antikörperabhängige zellvermittelte Zytotoxizität und aufgrund seiner hohen Affinität für Fc γ RIII-Rezeptoren auf Immuneffektorzellen, wie z.B. natürlichen Killerzellen (NK-Zellen), bewirkt Benralizumab eine Apoptose der Eosinophilen [2]. Der unmittelbare Wirkmechanismus von Benralizumab auf die an einer systemischen Entzündung beteiligten Eosinophilen [3] lässt darauf schließen, dass der Wirkstoff zu einer wirksamen Besserung des Asthmas bei Patienten mit EGPA führen könnte.

Es ist bekannt, dass Benralizumab eine rasche Besserung der Lungenfunktion bewirken kann [8] und bei der Behandlung von EGPA [11] in stabilen Situationen von Nutzen sein könnte. Es gibt jedoch keine Belege für die Wirksamkeit bei diesen Erkrankungen während einer Exazerbation. Wir berichten über den Fall eines Patienten, der aufgrund der Exazerbation eines schweren eosinophilen Asthmas im Zusammenhang mit EGPA, das auf eine herkömmliche Behandlung nicht ansprach, stationär aufgenommen wurde. Der Patient zeigte zwei Tage nach Beginn der Verabreichung von Benralizumab während seines stationären Aufenthalts eine deutliche Besserung der Symptomatik und der Lungenfunktion.

Fallvorstellung

Bei unserem Patienten handelt es sich um einen 57-jährigen Mann, bei dem vor 4 Jahren an einem anderen Zentrum Asthma diagnostiziert wurde. Er wurde mit einem hoch dosierten inhalativen Kortikosteroid (Budesonid 1280 μ g/Tag) in Kombination mit einem lang wirkenden Beta-2-Sympathomimetikum (ICS/LABA), Formoterol 36 μ g/Tag, und einem lang wirksamen Muskarinantagonisten (LAMA), Tiotropium 5 μ g/Tag, behandelt. Er berichtete keine täglichen Symptome, benötigte jedoch in den vergangenen 4 Jahren 3- bis 4-mal jährlich eine Behandlung mit oralen Kortikosteroiden. Sechs Monate vor seiner Aufnahme lag sein forciertes expiratorisches Volumen in 1 Sekunde (FEV₁) bei 58% (2388 ml).

Drei Monate vor der hier erörterten Vorstellung des Patienten wurde bei dem Patienten eine EGPA mit pulmonaler Beteiligung in Form multipler beidseitiger Milchglasinfiltrate, einer chronischen Pansinusitis und einer kutanen Vaskulitis in den Extremitäten und am Gesäß diagnostiziert. Die hierzu durchgeführte Hautbiopsie ergab eine fibrinoide Nekrose und perivaskuläre eosinophile Infiltrate. Er zeigte hohe Werte für perinukleäre anti-neutrophile zytoplasmatische Antikörper (pANCA) [1]. Anamnestisch lag die Höchstzahl von Eosinophilen in seinem Blut bei 20 000 Zellen/ μ l. Bei der Aufnahme wies der Patient 2300 Eosinophile/ μ l auf. Einen Monat zuvor war der Patient auf die Abteilung für Rheumatologie unseres Krankenhauses aufgenommen worden und benötigte 3 Bolusgaben zu je 500 mg Methylprednisolon. Ab diesem Zeitpunkt bis zu seiner aktuellen Aufnahme wurde er mit Prednison 60 mg/Tag behandelt. Der Patient wurde aufgrund eines schweren Bronchospasmus mit einer Atemfrequenz von 35 Atemzügen/Minute, beidseitiger Hypophonie und respiratorischer Insuffizienz (pH: 7,36; pCO₂: 51 mmHg; pO₂: 51 mmHg; HCO₃: 28,8 mmol/l; Sauerstoffsättigung: 88,6%) in der Abteilung für Lungenheilkunde aufgenommen. Sein Allgemeinzustand war schlecht, er litt an Atemnot und konnte nicht auf dem Rücken liegen. Es wurde eine Intensivbehandlung mit einem Bronchodilatator und systemischen Kortikosteroiden eingeleitet, unter der sich der Zustand des Patienten rasch verbesserte. Nach sechsstündiger Verweildauer in der Notaufnahme wurde entschieden, den Patienten auf eine normale Station zu verlegen, da sein Zustand stabil mit vereinzelt persistierendem Giemen war. Seine Sauerstoffsättigung betrug unter einer Venturi-Maske, die 28% Sauerstoff lieferte, 96%.

Trotz der Behandlung mit einem Bronchodilatator, intravenösem Methylprednisolon in einer Dosis von 80 mg/Tag, Sauerstofftherapie und Verneblung mit Budesonid traten bei dem Patienten an den ersten 10 Tagen nach der Aufnahme weiterhin täglich Bronchospasmus-Episoden, begleitet durch refraktären Husten, auf. Da unserer Annahme zufolge ungeachtet der Kortikosteroidbehandlung eine persistierende eosinophile Entzündung eine wichtige Rolle für seine unvollständige Erholung spielte, schlugen wir eine alternative medikamentöse Behandlung mit dem Ziel einer schnellen Suppression der Eosinophilen vor.

Zehn Tage nach der Aufnahme wurde dem Patienten bei einer Eosinophilenzahl im Blut von 1700 Zellen/ μ l Benralizumab 30 mg s.c. verabreicht. Eine an diesem Tag vor Beginn der Behandlung durchgeführte Spirometrie ergab ein FEV₁ von 28% des theoretischen Wertes (1150 ml).

Innerhalb von drei Tagen nach Einleitung der Behandlung mit Benralizumab litt der Patient unter weniger Atemnot, und der Husten sowie sein Allgemeinzustand hatten sich signifikant verbessert. FEV₁ zeigte einen Anstieg um 110 ml (31% des theoretischen Wertes). Am sechsten Tag nach Einleitung der Behandlung mit Benralizumab verbesserte sich das FEV₁ auf 45% (1830 ml) des theoretischen Wertes, und es traten keine weiteren Episoden von Atemnot plus Giemen auf. Am neunten Tag hielt die klinische Besserung weiter an, und das FEV₁ betrug 51% des theoretischen Wertes (2100 ml), was im Vergleich zur ersten Spirometrie eine Verbesserung um 985 ml darstellte. Zu diesem Zeitpunkt betrug die Eosinophilen-

Abb. 1. Entwicklung der Lungenfunktion gemessen anhand des FEV₁ vor Gabe eines Bronchodilatators (theoretischer Wert in % und ml) nach der ersten Dosis Benralizumab 30 mg s.c. und zwei Tage nach Verabreichung der zweiten Dosis.

zahl im Blut 0 Zellen/ μ l. Zehn Tage nach Einleitung der Behandlung mit Benralizumab wurde der Patient entlassen und angewiesen, die orale Kortikosteroiddosis über die folgenden 20 Tage schrittweise bis auf eine Erhaltungsdosis von 5 mg Prednison/Tag zu senken. Der Patient berichtete keine unerwünschten Wirkungen. Der Patient äußerte sich, dass er aus seiner Sicht noch nie zuvor eine so deutliche Verbesserung wie aktuell erlebt habe.

Diskussion und Schlussfolgerungen

Die schnelle Verbesserung der Lungenfunktion bei diesem Patienten von einem FEV₁-Ausgangswert vor Gabe eines Bronchodilatators von 1150 ml konnte nach der Entlassung aufrecht erhalten werden. Einen Monat nach Behandlungsbeginn und drei Tage nach Verabreichung der zweiten Dosis Benralizumab wurde ein FEV₁ von 2950 ml erreicht (71% des theoretischen Wertes) (Abb. 1). In Übereinstimmung mit diesen Daten wurde in einer Untersuchung auf der Grundlage dreier klinischer Studien nach zwei Tagen eine Verbesserung des Spitzenflusses (*peak flow*) berichtet [6]. Dieser Anstieg ging mit einer signifikanten Verbesserung der forcierten Vitalkapazität (FVC) gegenüber dem Ausgangswert um 1250 ml einher. Dies veranschaulicht die Wirkung von Benralizumab auf die Hyperinflation der Lunge. Hohe Eosinophilenzahlen im Blut stehen im Zusammenhang mit einer Beeinträchtigung der Atemwege [7], und es erscheint wahrscheinlich, dass die anti-eosinophile Wirkung dieses monoklonalen Antikörpers nach 24 Stunden – wie in Zulassungsstudien beschrieben [8] und durch Anwendungsbeobachtungen mit Benralizumab bestätigt [9] – auf die rasche Verbesserung der respiratorischen Funktionsparameter zurückzuführen ist. Andererseits zeigten geeignete Probanden im Rahmen einer Phase-II-Studie mit exazerbiertem Asthma in der Notaufnahme ein rasches Ansprechen auf Benralizumab. Dies stützt die Hypothese, dass der Wirkstoff als Zusatztherapie zu oralen Korti-

kosteroiden zur Behandlung von Exazerbationen fungieren und ein entsprechendes Rezidiv verhindern könnte [4].

Ebenso ergibt sich aus der Wirkung auf Eosinophile in unterschiedlichen Geweben, die an der Entzündungsreaktion beteiligt sind, ein potenzieller Vorteil von Benralizumab bei der Behandlung der EGPA. In derzeit laufenden Studien werden die Wirksamkeit und Sicherheit von Benralizumab bei der Behandlung dieser Erkrankung untersucht [10] sowie die Behandlungsergebnisse einiger Patienten validiert [5, 11].

Unser Fall zeigt ein rasches Ansprechen sowohl im Hinblick auf die Symptomatik als auch auf die Lungenfunktion bei einem Patienten mit exazerbiertem schwerem eosinophilem Bronchialasthma und EGPA, verbunden mit einer vollständigen Depletion der Eosinophilen im Blut wenige Tage nach Behandlungsbeginn. Dies lässt den Schluss zu, dass bei Patienten mit diesem Profil, deren Bronchospasmus bei Aufnahme nicht auf eine konventionelle Behandlung anspricht, die Einleitung einer Behandlung mit Benralizumab eine erwägenswerte Therapieoption darstellen könnte.

Disclosure Statement

Die Autoren erklären, dass keine Interessenskonflikte bestehen.

Lizenzangabe

Carlos Martínez-Rivera, Ignasi García-Olivé, Blanca Urrutia-Royo, Maria Basagaña-Torrento, Antoni Rosell, Jorge Abad: Rapid effect of benralizumab in exacerbation of severe eosinophilic asthma associated with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. BMC Pulm Med. 2021;21(1):35 (DOI: 10.1186/s12890-021-01397-7). © 2020 Die Autoren (Übersetzung; Publisher's Note, Verfügbarkeit der Daten und Materialien, Abkürzungen, Danksagung, Autorenbeiträge, Finanzierung der Studie, Verfügbarkeit der 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/517206 abrufbar.