

Zystische Fibrose: Wirkt Omalizumab bei allergischer bronchopulmonaler Aspergillose?

Perisson CS et al. Omalizumab treatment for allergic bronchopulmonary aspergillosis in young patients with cystic fibrosis. *Respir Med* 2017; 133: 12 – 15

Die allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) ist eine gefürchtete Komplikation bei Patientinnen und Patienten mit Zystischer Fibrose (ZF). Gibt es zur Pathogenese noch viele offene Fragen, scheinen auto-immune Botenstoffe wie IgE und verschiedene Zytokine eine wichtige Rolle zu spielen. Da sich Omalizumab bei allergischem Asthma als wirksam zeigte, haben Perisson und Kolleginnen/Kollegen in einer retrospektiven Studie die Effekte des monoklonalen Antikörpers bei ZF-Patientinnen/Patienten mit ABPA genauer betrachtet.

Die Zystische Fibrose (ZF) gehört zu den häufigsten autosomal-rezessiv vererbaren Erkrankungen und geht pathogenetisch auf eine Mutation des Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Gens zurück. Die Mortalität wird vor allem durch Lungenerkrankungen deutlich erhöht, eine allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA) stellt eine gefürchtete Komplikation bei ZF-Patientinnen/Patienten dar. Diese Erkrankung beruht nach jüngsten Erkenntnissen auf einer Hyperreagibilität des Bronchialsystems und führt über eine Aktivierung von T-Zellen durch den Pilz *Aspergillus fumigatus* zu einer vermehrten Ausschüttung von IgE und verschiedenen Zytokinen. Zur Therapie einer ABPA werden Betroffene primär mit Fungiziden und Kortikosteroiden behandelt, wobei insbesondere letztere mit schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen wie Diabetes mellitus oder einem Abbau der Knochensubstanz einhergehen können. Aus diesem Grund suchen Perisson und sein Team nach Alternativen und haben in einer retrospektiven Pilotstudie die Wirksamkeit des humanen monoklonalen Antikörpers Omalizumab bei ZF-Patientinnen/Patienten

mit ABPA untersucht. Omalizumab richtet sich dabei gegen IgE und hat in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit allergischem Asthma bronchiale bereits gute Therapieerfolge erzielen können.

Grundlage der rückwirkenden Auswertung waren die Daten von 18 jugendlichen Patientinnen und Patienten mit ZF und einer ABPA. Wichtigstes Einschlusskriterium war eine Behandlung mit Omalizumab für mindestens 6 Monate vor dem Zeitpunkt der Datensammlung. Der Behandlungsbeginn wurde von der Arbeitsgruppe als t_0 festgelegt, weitere Messzeitpunkte waren 3 Monate vor sowie 3, 6 und 12 Monate davor bzw. danach. Folgende Parameter spielten für die Beurteilung der Wirksamkeit von Omalizumab eine Rolle:

- CFTR Genotyp,
- Pankreasfunktion (z. B. Insuffizienz),
- ABPA-bezogene Anamnese (Verlauf, Therapie),
- Lungenfunktion (FEV_1),
- Body Mass Index (BMI),
- Laborwerte (Eosinophilenzahl, IgE-Spiegel, *Aspergillus fumigatus* spezifische Antikörper).

Im Rahmen der ABPA-bezogenen Anamnese waren vor allem die Steroiddosis und deren Verlauf von besonderem Interesse. Die Autorinnen und Autoren veröffentlichen die Ergebnisse vor Behandlungsbeginn mit den entsprechenden Werten zu den o. g. Zeitpunkten.

Reduktion der Steroiddosis

Eingeschlossene Patientinnen und Patienten waren durchschnittlich 17,1 Jahre alt, 7 von ihnen männlich, eine ABPA wurde im mittleren Alter von 13,7 Jahren erstmalig festgestellt. Der häufigste Genotyp war die CFTR-Mutation F508del/F508del mit neun Fällen, alle Patientinnen/Patienten hatten eine Pankreasinsuffizienz und waren untergewichtig. Die FEV_1 lag im Mittel bei 63,2% mit einer Standardabweichung von 19,6%. Zum Zeitpunkt des Therapiebeginns mit Omalizumab ergaben sich für die Gesamtstichprobe folgende Messwerte: Eosinophilenzahl $529,9/\text{mm}^3$ (Standardabweichung SD 423.9), Serum-IgE

3173.1kUI/l (SD 2099.6) und *Aspergillus fumigatus* spezifische Antikörper 35,9 kUI/l (SD 15.7). Indikation für den Einsatz des monoklonalen Antikörpers waren heterogen und betrafen in 9 Fällen eine Resistenz gegen Kortikosteroide und bei 5 Patientinnen/Patienten eine Glukoseintoleranz oder Diabetes mellitus. Omalizumab wurde etwa alle 2 Wochen in Dosierungen zwischen 300 mg und 600 mg verabreicht.

Ein Jahr nach Therapiebeginn konnte in allen Fällen eine Stabilisierung der Lungenfunktion konstatiert werden. Die FEV_1 blieb konstant oder stieg leicht an (4,2%, SD 8%). Es zeigte sich weiterhin eine signifikante Reduktion der benötigten Steroiddosis. Am Ende der Beobachtungsphase waren nur noch 3 Patientinnen/Patientin auf eine regelmäßige Einnahme angewiesen. Der Ernährungsstatus verbesserte sich im Sinne eines leichten Anstiegs der BMI-Werte. Die erhobenen Laborwerte änderten sich nicht, es wurden keine schweren unerwünschten Arzneimittelwirkungen berichtet.

FAZIT

Omalizumab stabilisierte in dieser Studie die Lungenfunktion und führte zu einer deutlichen Reduktion der Steroiddosis. Da keine unerwünschten Arzneimittelwirkungen berichtet wurden, halten die Autorinnen/Autoren den monoklonalen Antikörper für einen vielversprechenden Therapieansatz zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit allergischer bronchopulmonaler Aspergillose.

Dipl.-Psych. Annika Simon, Hannover