

Omalizumab-Behandlung der systemischen Mastzellaktivierungs-Krankheit: Erfahrungen von 4 Fällen

ZUSAMMENFASSUNG

Wir berichten über die Ergebnisse von 4 Patienten mit therapieresistenter systemischer Mastzellaktivierung (MCAD), die zusätzlich mit dem monoklonalen Antikörper anti-IgE Omalizumab behandelt wurden. Zwei Patienten zeigten eine bemerkenswerte, dauerhafte klinische Reaktion auf Omalizumab. Beim dritten Patienten verbesserten sich die Symptome allmählich. Beim vierten Patienten musste die Behandlung aufgrund unerträglicher Mastzellmediatoren-induzierter Symptome abgebrochen werden. Es kann festgestellt werden, dass Omalizumab die Intensität der Symptome von systemischer MCAD verringern kann. Daher sollte Omalizumab in den Fällen von systemischer MCAD, die sich gegenüber herkömmlicher Therapie als resistent erwiesen haben, als therapeutische Option betrachtet werden.

EINFÜHRUNG

Die systemische Mastzellaktivierung umfasst Erkrankungen, die durch eine Anreicherung von Mastzellen in Organen und Geweben sowie eine vermehrte Freisetzung von Mastzell-Mediatoren charakterisiert sind. Die Patienten haben eine Krankengeschichte von chronischen und akuten mediatorbezogenen Symptomen wie Durchfall, Übelkeit, Juckreiz, Rötungen, Tachykardien, Herzflimmern, Benommenheit, Schwindel, Kurzatmigkeit und Kopfschmerzen. Gemäß Handlungskonsens können verschiedene Formen der Mastzellaktivierung unterschieden werden. Zum einen gibt es Erkrankungen, die systemische Mastozytose genannt werden und durch gewisse pathologische immunohistochemische Parameter charakterisiert sind. (WHO Kriterien). Zum anderen gibt es Erkrankungen, die man als systemisches monoklonales Mastzell-Aktivierungs Syndrom bezeichnet, das ein komplexes klinisches Bild von Mastzellmediatoren-verursachter Symptome in Kombination mit dem Ausschluss einer relevanten Differentialdiagnose und dem Fehlen von immunohistochemischen Befunden und Labor-Biomarkern zeigt. Unabhängig von der Variante der systemischen Mastzell-Aktivierungserkrankung besteht die befundbasierte Therapie aus der Vermeidung von Auslösern und/oder der Verordnung von Antihistaminika und mastzellmembran-stabilisierenden Komponenten, die, falls notwendig, durch Medikamente ergänzt werden, die individuell auf die Mastzellmediatoren induzierten Symptome angepasst sind. Die Symptome sind jedoch häufig therapieresistent. Weil anti-IgE Behandlung mit Omalizumab bei Erkrankungen erfolgreich war, in denen Mastzellen pathogenetisch beteiligt sind, wie allergisches Asthma, Medikamentenallergien, idiopathisches Angioödem oder chronischem Nesselausschlag, ist eine Therapie mit diesem Antikörper bei systemischer Mastzellaktivierungserkrankheit überlegenswert. Wir berichten hier über die Wirksamkeit und Sicherheit der anti IgE Therapie mit Omalizumab bei 4 unserer Patienten mit systemischer Mastzellaktivierungserkrankheit (2 mit systemischer Mastozytose und 2 mit systemischem Mastzellaktivierungssyndrom) und die Ergebnisse werden in Zusammenhang mit der Literatur diskutiert, die es ermöglicht, einige allgemeine klinische Schlüsse zu ziehen.

Tabelle 1

Beschreibung der 4 Patienten mit systemischer Mastzellaktivierungserkrankheit in der vorliegenden Studie

Fallstudie

Patient 1

Bei einem europäischen Mann wurde gemäß WHO-Kriterien (Tabelle 1; Befunde: Malresorption mit Gewichtsverlust, Osteolyse mit pathologischen Knochenfrakturen, Hepatopathie) aggressive systemische Mastozytose diagnostiziert. Seine Medikation zu Beginn der Omalizumab-Therapie umfasste Prednisolon, Natrium-Cromolyn, Ranitidin, Fexofenadin, Ketotifen, Montelukast, Ascorbinsäure, Pantoprazol, Valsartan, Alpha-Liponsäure, Makrogol und Risedronsäure. Vor der Omalizumab-Therapie waren seine Tryptase- und Heparinwerte im Blut erhöht; sein Serum IgG-Spiegel war im unteren Normbereich. Im Herbst 2007 erhielt der Patient zu Beginn 150 mg subkutane Omalizumab-Injektionen als Versuchsmedikation („compassionate use“=nicht zugelassene Medikamente), die ersten zwei Injektionen 14-tägig und nach dieser Initialbehandlung bekam er die gleiche Dosis als Erhaltungstherapie, einmal alle 4 Wochen bis zum heutigen Tage. Nach ungefähr 6 Monaten Behandlung mit Omalizumab begann der Patient eine klare, dauerhafte klinische Reaktion zu zeigen, die durch verringerte Symptomintensität und reduzierte Medikamentenmenge und Dosis gekennzeichnet war, um die Funktionsstörungen zu kontrollieren (Abb. 1). Unter der Therapie verringerte sich die Serum-Tryptase bis zu einem normalen Wert (Tabelle 1). Im Allgemeinen wurde das Medikament gut toleriert, mit Ausnahme von Parästhesie und Juckreiz (Grad 1 gemäß „Allg. Terminologiekriterien negativer Ereignisse, Vers 4.03) nach zwei Injektionen. Zu Beginn der Omalizumab-Injektionen wurde ein Aufflammen von Darm- (Grad1) und Hautpilzinfektionen beobachtet, die später durch prophylaktische Behandlung mit Nystatin und Bifonazol verhindert werden konnten.

Patient 2

Bei einer europäischen Frau wurde ein systemisches monoklonales Mastzellaktivierungssyndrom diagnostiziert (Tabelle 1). Zu Beginn der Therapie umfassten die verordneten Medikamente Natrium-Cromolyn, Ranitidin, Cetirizin, Montelukast, Pantoprazol, Azathioprin, Risedronsäure, Pankreatin, Vit D, Kalzium und Magnesium. Vor der Omalizumab-Therapie war die Tryptasekonzentration im Blut normal und der Serum IgE-Spiegel war normal bis leicht erhöht (Tabelle 1). Im Herbst 2007 wurde die Therapie mit Omalizumab mit 300 mg alle 4 Wochen begonnen und bis jetzt 106 Wochen fortgesetzt. Nach ungefähr 6 Monaten Behandlung mit Omalizumab trat bei der Patientin eine beeindruckende andauernde klinische Reaktion auf: Nesselsucht, Aphten, Hitzewallungen verschwanden, Intensität der Müdigkeit und die anderen Symptome verringerten sich, Gewichtszunahme trat auf, die Einnahme von Azathioprin konnte unterbrochen und die anderen Medikamente, die zur Kontrolle der Störungen notwendig waren, wurden reduziert. Zur gleichen Zeit konnte ihre Diät, die aufgrund von Nahrungsmittelallergie auf Hirse, Perureis, Maniok, Lamm und Chinakohl beschränkt war, auf Milchprodukte erweitert werden. Die Methylhistamin-Ausscheidung im Urin, die vor der Behandlung fortwährend anstieg, normalisierte sich (Abb. 2). Omalizumab wurde gut toleriert mit nur gelegentlichem vorübergehendem Anschwellen der Nasenschleimhaut und Ohrtrompete, Husten, Heiserkeit und Aphten auf der Zunge (Grad1). In zeitlichem Zusammenhang mit der Omalizumab-Anwendung wurde Soor im Mund beobachtet (Grad 1).

Patient 3

Ein europider Mann war mit träger (?) systemischer Mastozytose behaftet gemäß WHO-Kriterien (Tabelle 1). Weil die Symptome durch die befundbasierte Therapie mit Ranitidin, Cetirizin, Ketotifen und Omeprazol nicht zufriedenstellend gelindert werden konnten, erhielt der Patient ab Juli 2009 als Versuchsmedikation Omalizumab-Injektionen von 150 mg 14-tägig bis zum heutigen Tage. Während der 18 Behandlungswochen mit Omalizumab (9 Injektionen) fühlte der Patient eine Verbesserung seiner Gesundheit, die sich in einer Gewichtszunahme, Aufnahme einer normalen Diät und fast beständiger Verdauung manifestierte, aber die Anzahl und Dosis der Medikamente konnte nicht reduziert werden. Bis dato wurde das Medikament (Omalizumab) gut toleriert.

Patient 4

Bei einer europäischen Frau wurde ein systemisches monoklonales Mastzellaktivierungssyndrom diagnostiziert (Tabelle 1). Die befundbasierte Therapie mit Natrium-Cromolyn, Ranitidin, Fexofenadin, Ascorbinsäure, Ketotifen unterstützt durch Montelukast, Tropisetron, Risedronsäure und Omeprazol linderte ihre Symptome nicht zufriedenstellend. Die fortgesetzte Therapie mit Prednisolon und Azathioprin verbesserte die Intensität der Symptome mäßig aber nicht zufriedenstellend, wohingegen Methotrexat und Imatinib komplett versagt hatten. Deshalb erhielt die Patientin im März 2009 als Versuchsmedikation 14-tägige 150 mg Omalizumab-Injektionen. Unmittelbar nach der ersten Injektion traten nicht tolerierbare mastzellmediatoreninduzierte Symptome auf (Kopfschmerz, Übelkeit, Schwindel), deren Intensität (Grad 2-3) nach 2 folgenden Injektionen zunahm, so dass die Omalizumab-Therapie abgebrochen wurde.

Diskussion und Schlussfolgerungen

In Übereinstimmung mit früheren Erkenntnissen in 4 Fallstudien in der Literatur, die 5 Patienten umfassen, zeigen die vorliegenden Daten, dass die Omalizumab-Anwendung eine effektive Behandlung der systemischen Mastzellaktivierungskrankheit darstellt. Omalizumab bindet reversibel am Fc-Teil des IgE Moleküls, wodurch kleine, biologisch träge, nicht bindungsfähige Komplexe gebildet werden, die mit einer Halbwertszeit von 26 Tagen verschwinden. Die Komplexbildung mit freiem Serum IgE reduziert die IgE-Bindung mit dem hochaffinen FcεRI auf den Mastzellen und basophilen (Granulozyten), gefolgt von einem ziemlich schnellen Abfall der FcεRI Expression durch die basophilen Gr. und eine langsame Herunterregulierung durch Hautmastzellen, wodurch das potenzielle Reaktionsvermögen dieser Zellen herabgesetzt wird. Die langsame Symptomverbesserung durch Omalizumab bei Patienten mit Mastzellaktivierungs-Krankheit spricht für die überwiegende Wirksamkeit von Omalizumab bei Mastzellen in diesen Patienten.

In den vorherigen Fallstudien wurden bei 2 Mastozytosepatienten unter Omalizumab Therapie fallende Serum-Tryptasewerte festgestellt, jedoch bei 2 Patienten blieben sie unverändert. Bei den gegenwärtigen Patienten beobachteten wir ein Absinken der Mastzellmediatoren Tryptase und Methylhistamin, bzw. bei 2 von ihnen. Diese Beobachtungen deuten eher auf eine Störung von Omalizumab bei der Freisetzung der Mastzellmediatoren als auf eine (Förderung) der Mastzelldegranulation hin. In diesem Zusammenhang ist es interessant zu

erwähnen, dass bei der Genomexpression von humanen Mastzellen substantielle Veränderungen als Antwort auf monomerisches IgE gezeigt werden konnten. Die Gene für 3 Zytokine und 5 Chemokine wurden in Mastzellen durch die Bindung von IgE hochreguliert, neben mehreren anderen hochregulierten Genexpressionen für Rezeptoren und Proteine, die an einer Immunantwort beteiligt sind. Folglich bereitet die Bindung von monomerischem IgE an Mastzellen nicht nur die Mastzellen auf eine nachfolgende Antigenantwort vor, sondern könnte die Mastzellen selbst befähigen, andere Immunzellen durch selektive Mediatorensynthese und deren Freisetzung zu stimulieren (17 und darin enthaltene Referenzen). Omalizumab könnte diesem Auslöseeffekt in vivo entgegenwirken, indem es das freie IgE verringert. Der Schluss, dass Omalizumab nicht die Aktivität von Mastzellen als Ganzes herunterreguliert, würde damit in Übereinstimmung zu vorherigen Beobachtungen stehen, in denen eine Omalizumab-Therapie bei Patienten nicht zu einer Reduzierung der Mastzellanzahl führte (11, 14), was eigentlich als Konsequenz einer reduzierten Gesamt-Mastzellaktivität erwartet würde. Zusätzlich zu diesen Effekten bei Mastzellen ist es wahrscheinlich, dass zahlreiche regulatorische Einflüsse von Omalizumab auf Granulozyten und zahlreiche andere pharmakologische und immunregulatorische Effekte unabhängig von einer Interaktion mit IgE zur Wirksamkeit bei systemischer Mastzellaktivierungskrankheit beitragen (20, 21).

Abbildung 1:

Die Omalizumab-Behandlung resultierte in einer Reduktion der Symptome der systemischen Mastozytose bei Patient 1. Obere Tafel: tägliche notwendige Dosis, um die Symptome zu lindern. Untere Tafel: Wertung der Krankheitsintensität durch den Patienten auf einer 10 Punkte Skala (0=keine Symptome, die mit Mastzellmediatoren zusammenhängen, 10=qualvolle Symptome, die mit Mastzellmediatoren zusammenhängen). Die Pfeile bezeichnen die Zeitpunkte der Omalizumab-Injektionen

Abbildung 2:

Die Omalizumab-Behandlung resultierte bei Patient 2 in einer Verringerung der Symptome des systemischen monoklonalen Mastzellaktivierungssyndroms, die zugleich von einer Reduktion der urinären Methylhistaminausscheidung begleitet wurde. Die punktierte Linie zeigt das obere Limit des normalen Umfangs. Die Pfeile zeigen die Zeitpunkte der Omalizumab-Injektionen an.

Bei der Therapie des allergischen Asthmas mit Omalizumab wird der Spiegel des zirkulierenden IgE dazu benutzt, die notwendige Omalizumab-Dosis zu bestimmen. Bei der Mastzellaktivierungskrankheit war die Omalizumab-Therapie sogar dann effektiv, wenn die Werte des zirkulierenden unspezifischen IgE vor der Behandlung nicht pathologisch erhöht waren (gegenwärtige Studie und 10, 11), was jedoch nicht notwendigerweise bedeutet, dass die Effektivität der Behandlung unabhängig vom freien IgE ist (zur Beurteilung siehe 22).

Da Omalizumab auf Komponenten des Immunsystems abzielt, könnte die Therapie wegen der Auswirkung von Langzeit-Immunsuppression das Risiko von Infektionen oder Neoplasien erhöhen. Zusätzlich könnten monoklonale Antikörper, die von Mäusen abstammen, mit dem Risiko anaphylaktischer Reaktionen verbunden sein. Jedoch haben Gefährstudien bei Patienten mit allergischem Asthma gezeigt, dass Omalizumab gut vertragen wird (zur Beurteilung siehe 23). In Übereinstimmung zu diesen Studien wurden bei vorherigen Fallstudien mit Omalizumab-Behandlung bei systemischer Mastozytose keine

schwerwiegenden Auswirkungen beobachtet (nur lokale Schwellungen an der Einstichstelle). In der vorliegenden Studie wurde Omalizumab von 3 unserer 4 Patienten gut vertragen. Zwei Befunde sind jedoch für die klinische Praxis erwähnenswert: 1) Es können vorübergehende milde bis mittelschwere mastzellmediator-induzierte Symptome innerhalb mehrerer Stunden nach Injektion auftreten, die eine Aktivierung der Mastzellen anzeigen. Dieses gelegentliche Auftreten zeigt eine allergische Reaktion als Ergebnis einer pathologisch erhöhten Mastzellaktivität an, die die Effekte einer direkten Hemmung der Mastzellen durch Omalizumab überwiegt. Im schlimmsten Fall kann eine Unverträglichkeit von Omalizumab mit intensiven mastzellmediator-verursachten Symptomen auftreten, wie im gegenwärtigen Patienten Nummer 4. 2) Unter Omalizumab Therapie wurde ein klinisch bedeutsames Aufflammen von Darm- und Hautpilzinfektionen beobachtet, was möglicherweise die veränderte Aktivität des Immunsystems widerspiegelt.

Zusammengefasst sind unsere Daten mit denen in der Literatur übereinstimmend, die zeigen, dass die Omalizumab-Behandlung die schwerwiegenden Symptome der systemischen Mastzellaktivierungskrankheit lindern kann (entweder systemische Mastozytose oder monoklonales Mastzell-Aktivierungssyndrom), aber es ist keine kurative Therapie. Da die Omalizumab-Behandlung ein akzeptables Risiko-Nutzen-Profil aufweist, sollte sie als experimentelle therapeutische Möglichkeit im Frühstadium bei den Fällen von systemischer Mastzellaktivierungskrankheit, die bei einer befundbasierten Therapie nicht ansprechen, betrachtet werden.