

Depletion der eosinophilen Granulozyten mit Benralizumab bei eosinophiler Ösophagitis

Die eosinophile Ösophagitis ist eine autoimmune, chronisch-entzündliche Erkrankung der Speiseröhre, die bei längerem Verlauf durch Vernarbungen zu schwerwiegenden Strikturen führen kann. Symptome sind vor allem Schluckstörungen^{[1], [2], [3]}; es kann aber auch zu Bolus-Verschlässen mit akuter Symptomatik kommen. Psychische Komorbiditäten sind häufig^{[4], [5]}. Histologisch ist die Erkrankung durch vermehrte eosinophile Granulozyten in der Schleimhaut der Speiseröhre gekennzeichnet. Derzeit werden topisch Glukokortikosteroid-Präparate sowie auch Protonenpumpenhemmer eingesetzt; bei bekannter Nahrungsmittelallergie sollen die entsprechenden Nahrungsmittel vermieden werden^{[1], [2], [3]}. Bei Strikturen/Stenosen werden endoskopisch Dilatationen vorgenommen. Wir haben im vergangenen Jahr über Dupilumab, einen monoklonalen Antikörper gegen die Interleukine IL-4 und IL-13, zur Therapie bei eosinophiler Ösophagitis berichtet^[6]. Kürzlich ist eine Phase-III-Studie mit Benralizumab erschienen, einem anderen gegen eosinophile Granulozyten gerichteten Antikörper^[7]. Benralizumab ist ein anti-eosinophiler, humanisierter, monoklonaler IgG1-Antikörper, der an die Alpha-Untereinheit des menschlichen Interleukin-5-Rezeptors bindet. Er ist bereits zur Therapie des schweren allergischen Asthmas zugelassen, wenn sich dieses konventionell nicht beherrschen lässt. Die Behandlung der eosinophilen Ösophagitis mit Benralizumab erscheint sinnvoll, da die Infiltrate mit eosinophilen Granulozyten als pathogenetisch wichtig angesehen werden.

Methodik: In diese multizentrische, verblindete, randomisierte Phase-III-Studie wurden Patienten zwischen 12 und 65 Jahren mit eosinophiler Ösophagitis eingeschlossen. Die Patienten mussten typische Beschwerden haben. In den Biopsien aus makroskopisch geröteten Schleimhautstellen mussten mindestens 15 eosinophile Granulozyten pro Gesichtsfeld in zwei unabhängigen Bereichen nachgewiesen sein.

Die Randomisierung erfolgte 1:1. Eine Gruppe erhielt subkutan 30 mg Benralizumab alle 4 Wochen, eine andere Placebo. Die primären Endpunkte waren das histologische Ansprechen (nur noch ≤ 6 eosinophile Granulozyten pro Gesichtsfeld) und die Abnahme der Schluckstörungen in Woche 24 nach Studienbeginn, gemessen mit Hilfe eines Punktesystems (einer Skala von 0-84; je höher die Zahl der Punkte umso stärker die Schluckstörungen).

Ergebnisse: Insgesamt wurden 104 Patienten in die Verum- und 107 in die Placebo-Gruppe randomisiert. In Woche 24 fand sich bei mehr Patienten in der Verum- als in der Placebo-Gruppe ein histologisches Ansprechen (87,4% vs. 6,5%; absolute Differenz 80,8%; 95%-Konfidenzintervall: 72,9-88,8; $p < 0,001$). Der klinische Endpunkt Schluckbeschwerden war in beiden Gruppen jedoch unverändert im Vergleich zu Beginn der Behandlung. Hinsichtlich der Nebenwirkungen gab es keine

Unterschiede. Bei keinem Patienten musste die Studie abgebrochen werden.

Diskussion: Diese Studie stellt die vermutete zentrale pathogenetische Bedeutung der eosinophilen Granulozyten in Frage oder die Patienten hatten bereits irreversible fibrotische Veränderungen. Schon frühere Studien haben gezeigt, dass bisher keine spezifische optimale Immunmodulation bei dieser Erkrankung gefunden wurde. Dupilumab, ein Antikörper gegen IL-4 und IL-13, über den wir schon berichtet haben ^[6], reduzierte die Symptome der Patienten erst als er wöchentlich gegeben wurde ^[8], ^[9]. Weitere Studien, vielleicht mit kürzeren Therapieintervallen oder in Kombination mit Antikörpern gegen andere Zielmoleküle müssen folgen, eine spezifischere Therapie der eosinophilen Ösophagitis zu finden.

Fazit

Eine aktuelle Studie zur eosinophilen Ösophagitis zeigt, dass durch den anti-eosinophilen, monoklonalen Antikörper Benralizumab zwar die eosinophilen Granulozyten in der Schleimhaut der Speiseröhre reduziert werden können, nicht jedoch die klinischen Symptome.

Literatur

1. Dellon, E.S., et al.: Am. J. Gastroenterol. 2013, 108, 679. ([Link zur Quelle](#))
2. Furuta, G.T., und Katzka, D.A.: N. Engl. J. Med. 2015, 373, 1640. ([Link zur Quelle](#))
3. Dhar, A., et al.: Gut 2022, 71, 1459. ([Link zur Quelle](#))
4. Reed, C.C., et al.: Am. J. Gastroenterol. 2020, 115, 853. ([Link zur Quelle](#))
5. Taft, T.H., et al.: Gastroenterology 2021, 161, 1133. ([Link zur Quelle](#))
6. AMB 2023, 57, 14. ([Link zur Quelle](#))
7. Rothenberg, M.E., et al. (MESSINA = A Study of Benralizumab in Patients With Eosinophilic Esophagitis): N. Engl. J. Med. 2024, 390, 2252. ([Link zur Quelle](#))
8. Kolbeck, R., et al.: J. Allergy Clin. Immunol. 2010, 125, 1344. ([Link zur Quelle](#))
9. Rothenberg, M.E., et al. (LIBERTY EoE TREET = Study to Determine the Efficacy and Safety of Dupilumab in Adult and Adolescent Patients With Eosinophilic Esophagitis): Lancet Gastroenterol. Hepatol. 2023, 8, 990. ([Link zur Quelle](#))