

Zelluläre Muster in der bronchoalveolären Lavage-Flüssigkeit bei durch monoklonale Antikörper induzierter Lungenkrankheit

Schlüsselwörter

Monoklonale Antikörper · Interstitielle Lungenerkrankung · Bronchoalveoläre Lavage

Zusammenfassung

Hintergrund: Der zunehmende Einsatz monoklonaler Antikörper (mAB) in der zielgerichteten Behandlung vieler verschiedener Krankheiten geht mit immer häufigeren Berichten über interstitielle Lungenveränderungen bei den Behandelten einher.

Ziel: Eine bronchoalveoläre Lavage (BAL) wird bei diesen Patienten routinemäßig durchgeführt, um Infektionen auszuschließen. Wir wollten daher das zelluläre Muster in der Spülflüssigkeit von Patienten mit mAB-induzierter Lungenkrankheit (mAB-ILD) untersuchen.

Methoden: Wir wählten ein Fall-Kontroll-Studiendesign. Als Fälle galten hierbei diejenigen mit mAB behandelten Patienten, bei denen Anomalien des interstitiellen Lungengewebes vorlagen, für die keine andere Ursache bekannt war und die nach Therapieende abklagen; als Kontrollen galten mit mAB behandelte Patienten mit interstitiellen Anomalien, die erkennbar anderer Ätiologie waren.

Ergebnisse: Im Zeitraum von 2000 bis 2012 identifizierten wir 9 Fälle und 7 Kontrollen. Das Durchschnittsalter der Fälle betrug

62,6 ± 26 Jahre; 6 waren weiblich. Der häufigste Befund in der Bildgebung waren diffuse Milchglatrübungen. Das häufigste zelluläre Muster in der BAL war das einer gemischten Inflammation mit mittelgradiger lymphozytischer und leichter neutrophiler Alveolitis. Die Fälle wiesen eine höhere mittlere Lymphozyten-Zahl auf als die Kontrollen (40,1 ± 32,6 vs. 13,1 ± 25,5; p = 0,008). Ansonsten war die zelluläre Analyse der BAL bei beiden Gruppen vergleichbar. Das mediane CD4/CD8-Verhältnis bei den 7 Patienten mit >15% Lymphozyten betrug 0,9 (0,6–3). Zwischen den beiden Gruppen bestand kein signifikanter Unterschied beim CD4/CD8-Verhältnis.

Schlussfolgerungen: Gemischte Inflammation mit mittelgradiger lymphozytischer und leichter neutrophiler Alveolitis ist das häufigste zelluläre Muster in der BAL-Flüssigkeit von Patienten mit mAB-ILD. Dieser Befund ist möglicherweise hilfreich für die frühe Erkennung einer mAB-ILD.

© 2015 S. Karger GmbH, Freiburg

Originalartikel

Bronchoalveolar Lavage Cellular Patterns in Monoclonal Antibody-Induced Lung Disease

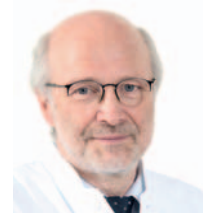
Shikha Gupta^a Patricia Smith^a Homer L. Twigg III^a Chadi A. Hage^b

^aPulmonary-Critical Care Medicine, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, USA;

^bThoracic Transplantation Program, Pulmonary-Critical Care Medicine, Indiana University School of Medicine, Indianapolis, IN, USA

ORIGINALARTIKEL ZUM
VORZUGSPREIS UNTER





Prof. Dr. Joachim Müller-Quernheim
joachim.mueller-quernheim@uniklinik-freiburg.de

Transfer in die Praxis

Sowohl aus der Therapie autoimmunologischer und auto-aggressiver Erkrankungen als auch aus der Therapie von Malignomen sind monoklonale Antikörper gegen immunologische Mediatoren und andere Komponenten des Immunsystems nicht mehr wegzudenken. Diese Therapien sind häufig hoch effektiv, nebenwirkungsarm und gut verträglich. Die Lunge ist jedoch ein Organ, an dem sich Nebenwirkungen manifestieren können. Hier sei an die atypisch verlaufenden Tuberkulosen unter der Therapie mit Antikörpern gegen TNF erinnert, von denen viele zu spät erkannt wurden und fatal endeten. Auch arzneimitteltoxische Alveolitiden haben das Potenzial, schwere und persistierende Lungenschäden hervorzurufen, die bei Fortbestehen der Exposition auch fatal verlaufen können. In diesem Kontext ist die Arbeit von Gupta et al. außerordentlich verdienstvoll. Über einen Zeitraum von 12 Jahren wurden in 3 Krankenhäusern in Indiana, USA, Patienten identifiziert, die mit monoklonalen Antikörpern behandelt wurden, eine pulmonale Symptomatik entwickelten, neue radiologische Auffälligkeiten aufwiesen und sich einer Bronchoskopie mit bronchoalveolärer Lavage (BAL) zu diagnostischen Zwecken unterzogen hatten. Bei 7 Patienten konnte eine Ursache für die Pulmonalproblematik gefunden werden, die nicht mit den monoklonalen Antikörpern in Verbindung stand, und diese Patienten dienten als Kontrollgruppe. Bei 9 Patienten ließ sich keine andere Ursache finden, deshalb wurde eine arzneimitteltoxische Alveolitis aufgrund der monoklonalen Antikörpertherapie angenommen. Daraufhin wurde bei allen Patienten dieser Gruppe die bisherige Behandlung beendet und

eine Kortikosteroidtherapie begonnen. Erfreulicherweise kamen alle Patienten in eine Remission, was die Arbeitsdiagnose bestätigte. Ein Patient wurde reexponiert, und es kam zu einem Rezidiv, das sich unter Kortikosteroidgabe wieder zurückbildete.

Die BAL-Flüssigkeit war bei diesen Patienten steril, und im Vergleich zur Kontrollkohorte zeigte sich eine signifikante Lymphozytose von im Mittel 42% mit einem erniedrigten CD4/CD8-Verhältnis. Diese Zytologie legt den Pathomechanismus einer exogen allergischen Alveolitis nahe, was die Autoren im Kontext der Literatur auch diskutieren.

Leider erlauben die retrospektive Natur der Studie, die Art der Fallsuche und die Datenerfassung keine Schätzungen zur Häufigkeit der durch monoklonale Antikörper induzierten Alveolitiden.

Fazit

Patienten unter einer Therapie mit monoklonalen Antikörpern, die Dyspnoe, Husten oder Fieber entwickeln, brauchen eine CT-Thoraxuntersuchung und eine BAL. Bei einer Lymphozytose in der BAL-Flüssigkeit ist von einer arzneimitteltoxischen Alveolitis auszugehen und die Therapie zu beenden. Sehr wahrscheinlich beschleunigt eine Behandlung mit Kortikosteroiden die Heilung, bewiesen ist dies aber nicht.

Kontaktadresse: Prof. Dr. Joachim Müller-Quernheim, Abteilung Pneumologie, Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Freiburg, Killianstraße 5, 79106 Freiburg, Deutschland