

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Mepolizumab (Nucala)*

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG

**Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 24.11.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen.....</b>	<b>7</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel.....	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel.....	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels .....	8
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete.....	22
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	22
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete.....	23
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	24
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	24

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel .....	8
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	22
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	23

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 2-1: Aufbau eines eosinophilen Granulozyten (Abbildung GSK).....	9
Abbildung 2-2: Rezeptoren und Inhalte der Eosinophilen Granulozyten. Modifiziert nach ( <sup>17</sup> Ujii, et al., 2019).....	12
Abbildung 2-3: Abbildung. 3. Wirkmechanismus von Mepolizumab (Abbildung GSK) .....	20
Abbildung 2-4: Adjustierte geometrische durchschnittliche Anzahl der Eosinophilen im Blut (Zellen / $\mu$ l) in der FLARE-Studie ( <sup>38</sup> Roufousse, et al., 2020).....	21

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ABPA	Allergische Bronchopulmonale Aspergillose
ADP	Adenosindiphosphat
ANCA	Antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibodies)
APC	Antigenpräsentierende Zelle (Antigen-Presenting Cell)
APRIL	A-Proliferation-Inducing-Ligand
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
ATP	Adenosintriphosphat
bFGF	basischer Fibroblasten-Wachstumsfaktor (basic Fibroblast Growth Factor)
BzATP	Benzoyl-ATP
CCL11	C-C Motif Chemokine Ligand 11
CCR3	C-C Motif Chemokine Receptor 3
CD	Cluster of Differentiation
CMP	Allgemeine myeloische Progenitorzellen (Common Myeloid Progenitor cells)
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease)
CRS	Chronische Rhinosinusitis
CRSsNP	Chronische Rhinosinusitis ohne Nasenpolypen
CRSwNP	Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Deoxyribonucleic acid)
ECM	Extrazelluläre-Matrix (Extracellular Matrix)
ECP	Eosinophiles kationisches Protein
ECRS	Eosinophile CRS
EDN	Eosinophil-derived Neurotoxin
EETs	Eosinophile extrazelluläre Traps
EGPA	Eosinophile Granulomatose mit Polyangiitis
EoP	Eosinophile Progenitorzellen
EPO/EPX	Eosinophile Peroxidase
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor
GTP	Guanosintriphosphat

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

HE-Färbung	Hämatoxylin-Eosin-Färbung
HES	Hypereosinophiles Syndrom
ICAM	Interzelluläre Adhäsionsmolekül (Intercellular Adhesion Molecule)
IFN	Interferon
IgA	Immunglobulin A
IgG	Immunglobulin G
IL-3	Interleukin-3
IL-5	Interleukin-5
JAK2	Januskinase 2
LFA	Lymphozyten-Funktionsantigen
LPS	Lipopolysaccharide
Mac-1	Macrophage 1 antigen
MAdCAM-1	Mukosales Addressin-Zell-Adhäsionsmolekül-1
MBP1	Major-Basic-Protein-1
MCP	Monocyte Chemotactic Protein
mg	Milligramm
NECRS	Nicht-eosinophile CRS
PAF	Plättchenaktivierender-Faktor
PAMPs	Pathogen-assoziierte-molekulare-Pattern
PMD	Piecemeal-Degranulation
PNLp	Polymorphkernige neutrophile Leukozyten
PRRs	Pattern-Recognition-Rezeptoren
PZN	Pharmazentralnummer
RANTES	Regulated on Activation, Normal T cell Expressed and Secreted
ROIs	Reaktive Sauerstoffradikale (Reactive Oxygen Intermediates)
SCF	Stammzellefaktor
SNAP	NSF-Attachement-Protein
SNARE	SNAP-Rezeptor
TGF	Transforming-Growth-Faktor
TLRs	Toll-Like-Rezeptoren
TLSP	Thymisch stromales Lymphopoietin
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor- $\alpha$
UTP	Uridintriphosphat

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

VCAM	Gefäßzelladhäsionsmolekül (vascular-cell adhesion molecule)
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VLA	Very-Late-Antigen

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

*Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Mepolizumab</b>
<b>Handelsname:</b>	<b>Nucala*</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>R03DX09</b>
*ist eine eingetragene Marke oder lizenziert unter der GSK Unternehmens-Gruppe	

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
11329803	EU/1/15/1043/001	100 mg	1 Durchstechflasche
11329849	EU/1/15/1043/002	100 mg	3 Durchstechflaschen
15815831	EU/1/15/1043/003	100 mg	1 Fertigpen
15815848	EU/1/15/1043/004	100 mg	3 Fertigpens
15815860	EU/1/15/1043/005	100 mg	1 Fertigspritze
15815877	EU/1/15/1043/006	100 mg	3 Fertigspritzen

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

#### Physiologische Rolle der eosinophilen Granulozyten

Im Jahre 1879 wurden eosinophile Granulozyten erstmals durch Paul Ehrlich beschrieben (<sup>1</sup>Kay, 2016; <sup>2</sup>Blanchard, et al., 2009). Während früher Eosinophile als Endeffektorzellen für die Abwehr gegen Helminthen und als Ursache für Entzündung und Gewebeschaden angesehen wurden, ist mittlerweile klar, dass die Rolle der Eosinophilen unter physiologischen Bedingungen und bei Erkrankungen sehr komplex ist (<sup>3</sup>Ravin, et al., 2016). Eosinophile Granulozyten (Eosinophile) sind eine Unterart der Leukozyten (<sup>4</sup>Sokollik, et al., 2017). Sie sind ein wichtiger Bestandteil des angeborenen Immunsystems (<sup>5</sup>Chusid, 2018). Eosinophile haben die Fähigkeit zur Phagozytose und zur Chemotaxis. Ihre Wirkung bei der Abwehr gegen Bakterien, Viren und Pilze ist ähnlich der von Monozyten und polymorphkernigen neutrophilen Leukozyten (PNL). Sie übernehmen eine wichtige Funktion bei der Antigenpräsentation von Bakterien, Viren und Helminthen (<sup>6</sup>Aoki, et al., 2021). Als einzige bewirken sie die Abwehr gegen mehrzellige Parasiten, vor allem solche mit der Fähigkeit zur Migration durch den Verdauungstrakt (<sup>5</sup>Chusid, 2018). Eosinophile exprimieren Pattern-Recognition-Rezeptoren (PRRs), die die Erkennung Pathogen-assoziiertes-molekularer-Pattern (PAMPs) von Bakterien - inklusive Lipopolysaccharide (LPS) - und Betaglukan von Pilzen ermöglichen, um so direkt durch diese aktiviert zu werden (<sup>3</sup>Ravin, et al., 2016). Eosinophile können Antigene prozessieren, T-Zellen stimulieren und die humorale Abwehr durch Interaktion mit B-Zellen triggern (<sup>3</sup>Ravin, et al., 2016). Des Weiteren regulieren und rekrutieren sie Zellen des angeborenen Immunsystems wie Mastzellen. Dies geschieht durch die Synthese von

Stammzellfaktor (SCF), einem Zytokin das die Differenzierung, Heranreifung und Überleben der Mastzellen stimuliert. Eosinophile Granulozyten spielen eine Rolle bei der Transplantatabstoßung (<sup>7</sup>Long, et al., 2016;<sup>8</sup>Willebrand, et al., 2017) und bei der Anti-Tumor-Immunologie (<sup>7</sup>Long, et al., 2016). Des Weiteren sind sie beteiligt bei der Reparatur von Gewebe, der Thermogenese, dem Überleben von Plasmazellen, Homöostase und intestinaler IgA-Produktion (<sup>6</sup>Aoki, et al., 2021;<sup>8</sup>Willebrand, et al., 2017). Im Knochenmark bilden sie das Zytokin APRIL, das für das Langzeitüberleben von Plasmazellen wichtig ist (<sup>9</sup>Renz, et al., 2021). Eosinophile haben außerdem eine wichtige Funktion in der Langzeitimmunabwehr (<sup>3</sup>Ravin, et al., 2016). Sie sind beteiligt bei der Pubertät und bei der Entwicklung des Fettgewebes (<sup>9</sup>Renz, et al., 2021). Eosinophile unterdrücken die durch *Helicobacter pylori* hervorgerufene Inflamationsreaktion und sind involviert in die Glukosehomöostase. Bei der Regeneration der Leber und bei Verletzungen von Muskeln sind sie essenziell (<sup>10</sup>Shah, et al., 2020).

Menschliche Eosinophile haben eine charakteristische Morphologie (<sup>11</sup>Fulkerson, et al., 2018). Sie verfügen über einen zweigeklappten Zellkern und zytoplasmatische Granula mit zytotoxischen und immunregulatorischen Proteinen, die in einer spezifischen Art und Weise gelagert werden (siehe Abbildung 2-1). Die charakteristische pinke Farbe in der Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE-Färbung) entsteht durch die hohe Konzentration an kationischem Protein in den sekundären Granula, das mit dem sauren Eosin reagiert (<sup>11</sup>Fulkerson, et al., 2018).

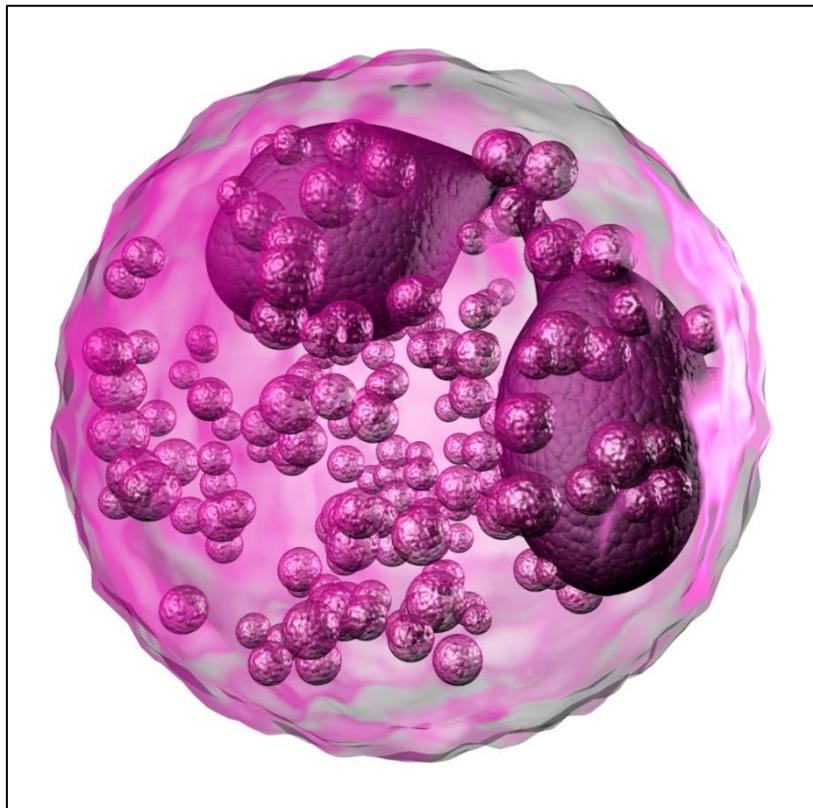


Abbildung 2-1: Aufbau eines eosinophilen Granulozyten (Abbildung GSK)

Bei den zytoplasmatischen Granula unterscheidet man zwischen primären und sekundären bzw. spezifischen Granula (<sup>4</sup>Sokollik, et al., 2017). Die primären Granula enthalten vor allem Charcot-Leyden-Kristalle, welche eine lysophospholipatische Aktivität haben und sich vermehrt bei allergischen Reaktionen finden lassen. Primäre Granula entwickeln sich während des Promyelozyten-Stadiums der Differenzierung (<sup>12</sup>Ramirez, et al., 2018). Die sekundären Granula enthalten die kationischen Proteine (<sup>4</sup>Sokollik, et al., 2017).

### ***Die Inhalte der Eosinophilen und deren Wirkweise***

Menschliche Eosinophile haben vier kationische und saure granuläre Proteine: Major-Basic-Protein-1 (MBP1), Eosinophiles kationisches Protein (ECP), Eosinophil-derived Neurotoxin (EDN) und Eosinophile Peroxidase (EPO/EPX) (<sup>6</sup>Aoki, et al., 2021). MBP ist toxisch gegenüber Helminthen, ECP und EDN haben neurotoxische Eigenschaften und ECP hat antivirale, antibakterielle und helminthische Zytotoxizität (<sup>3</sup>Ravin, et al., 2016). Die granulären Proteine, vor allem MBP, ECP und EPO regulieren den klassischen und den alternativen Weg des Komplementsystems (<sup>3</sup>Ravin, et al., 2016). Im Kern der spezifischen Granula befindet sich vor allem das MBP1, in der Matrix ECP, EDN und EPO zusammen mit Zytokinen und Chemokinen (<sup>3</sup>Ravin, et al., 2016). EDN wirkt als Chemoattraktant und aktivierender Faktor für dendritische Zellen, die wiederum die TH-2-Antwort verstärken (<sup>3</sup>Ravin, et al., 2016). Die hohe Affinität zwischen ECP, LPS und Peptidoglykanen verursacht eine Destabilisierung der bakteriellen Zellmembran mit nachfolgender Depolarisation. EDN, ECP und MBP haben insgesamt ähnliche Funktionen gegenüber Helminthen, unterscheiden sich jedoch in ihrer Wirkweise (<sup>2</sup>Blanchard, et al., 2009). ECP ist 8- bis 10-fach stärker als MBP. Eosinophile sind fähig zur Phagozytose von Pathogenen (<sup>12</sup>Ramirez, et al., 2018). Durch MBP und ECP bei intrazellulären Phagosomen können sie die Pathogene abtöten. Dies ermöglicht im Weiteren die Antigenpräsentation.

Insgesamt haben Eosinophile 200 Granula (<sup>13</sup>Nagase, et al., 2020). Diese beinhalten neben den zytotoxischen Proteinen auch Zytokine. Anstelle einer länger dauernden Neusynthese können die vorhandenen Inhalte so schnell bei Bedarf freigesetzt werden. Im Gewebe setzen Eosinophile abhängig vom Stimulus ihre granulären Proteine frei (<sup>4</sup>Sokollik, et al., 2017). Hierfür stehen ihnen verschiedene Mechanismen zur Verfügung wie eine stückweise „Piecemeal“-Degranulation als Antwort auf Eotaxin oder eine Exozytose als Antwort auf Tumornekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Bei der Piecemeal-Degranulation (PMD) werden Proteine in kleinen sekretorischen Vesikeln von den Granula ausgestoßen, wandern durch das Zytoplasma und werden über die Zellmembran hinweg freigesetzt (<sup>4</sup>Sokollik, et al., 2017; <sup>11</sup>Fulkerson, et al., 2018). Dieser Prozess wird durch spezifische lösliche NSF-Attachement-Protein-(SNAP)-Rezeptoren (SNARE)-Proteine koordiniert (<sup>3</sup>Ravin, et al., 2016). Auf diese Weise können bereits vorgeformte Mediatoren ohne die Notwendigkeit einer Neuproduktion und entsprechend den verschiedenen Stimuli freigesetzt werden (<sup>4</sup>Sokollik, et al., 2017). Damit es dabei nicht durch toxische Proteine wie MBP zu einer Selbstzerstörung kommt, wird dieses in den sekundären Granula in einer nanokristallinen Struktur gespeichert. Nachdem Eosinophile aktiviert werden, wird MBP mobilisiert, ausgepackt und als nicht-toxisches Oligomer freigesetzt (<sup>9</sup>Renz, et al., 2021). MBP wirkt erst toxisch, wenn durch Ansäuerung der Granula eine extrazelluläre Aggregation von MBP ermöglicht wird (<sup>4</sup>Sokollik, et al., 2017).

Zytolyse ist eine Art des programmierten Zelltodes. Eosinophile setzen ihren gesamten Inhalt auch durch zytolytische Degranulation (Zytolyse) frei (<sup>13</sup>Nagase, et al., 2020). In entzündetem Gewebe erfolgt bei 30-80% der Eosinophilen eine Zytolyse. Die Piecemeal-Degranulation ist die unter physiologischen Bedingungen am häufigsten vorkommende Form der Degranulation (<sup>14</sup>Kim, et al., 2020). Sie ist einzigartig für Eosinophile (<sup>3</sup>Ravin, et al., 2016). Bei der Exozytose wird der Inhalt der Granula nach der Fusion mit der Zellmembran freigesetzt. Dies geschieht entweder durch klassische Exozytose, bei der nur einzelne Granula freigesetzt werden, oder durch „Compound-Exozytose“, bei der Cluster von Granula durch Fusion freigesetzt werden. Im Gegensatz zur Apoptose wird bei der EETosis, dem für Eosinophile spezifische Zelltod, der gesamte Inhalt der Eosinophilen freigesetzt, der proinflammatorisch wirken kann (<sup>13</sup>Nagase, et al., 2020). EETosis scheint bei vielen eosinophilen Erkrankungen eine bedeutsame Rolle zu spielen, so zum Beispiel bei Asthma, der chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) und dem Hypereosinophilem Syndrom (HES). Zytokin- und Leukotrienrezeptoren auf den Membranen der Granula sorgen für die Sekretion der Inhalte der Granula. Die Freisetzung der kationischen granulären Proteine kann enorme Effekte auf Zellstrukturen haben, die zu Gewebeschäden und anschließender Reparatur führen können. MBP, ECP und EDN sind toxisch gegenüber Epithelzellen, aber auch gegenüber anderen Zellen. MBP-1 stimuliert andere Zellen des Immunsystems inklusive Neutrophiler und Mastzellen. Eine Stimulation mit MBP bringt neutrophile Granulozyten dazu, dass sie Chemokine zur Rekrutierung weiterer Entzündungszellen und freie Radikale freisetzen (<sup>4</sup>Sokollik, et al., 2017). EDN kann dendritische Zellen aktivieren und die T-Zell-Aktivierung verstärken (<sup>11</sup>Fulkerson, et al., 2018).

Die granulären Proteine haben außerdem immunmodulatorische Eigenschaften, die die Inflammation verstärken können. Eosinophile haben mehr als 35 Zytokine, Chemokine und Wachstumsfaktoren (<sup>11</sup>Fulkerson, et al., 2018) und produzieren des Weiteren Lipidmediatoren (<sup>15</sup>Roufosse, 2018). Zahlreiche Agonisten induzieren die Freisetzung der eosinophilen granulären Proteine durch Exozytose (<sup>16</sup>Davoine, et al., 2014). Dazu gehören der Plättchenaktivierender-Faktor (PAF), opsonierte Oberflächenbestandteile, Komplementfaktoren wie C5a, Immunglobulinkomplexe, Zytokine und Chemokine inklusive Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor (GM-CSF), Interferon- $\gamma$ , IL-3, IL-5 und CCL11/Eotaxin. Granuläre Proteine kommen auch im extrazellulären Raum vor, zusammen mit sogenannten eosinophilen extrazellulären Traps (EETs) (<sup>9</sup>Renz, et al., 2021). *Staphylococcus aureus* wirkt als starker Stimulator zur Bildung von EETs im Zusammenhang mit der Adhäsion von Eosinophilen. Abbildung 2-2 zeigt die Rezeptoren und Inhalte der Eosinophilen Granulozyten.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

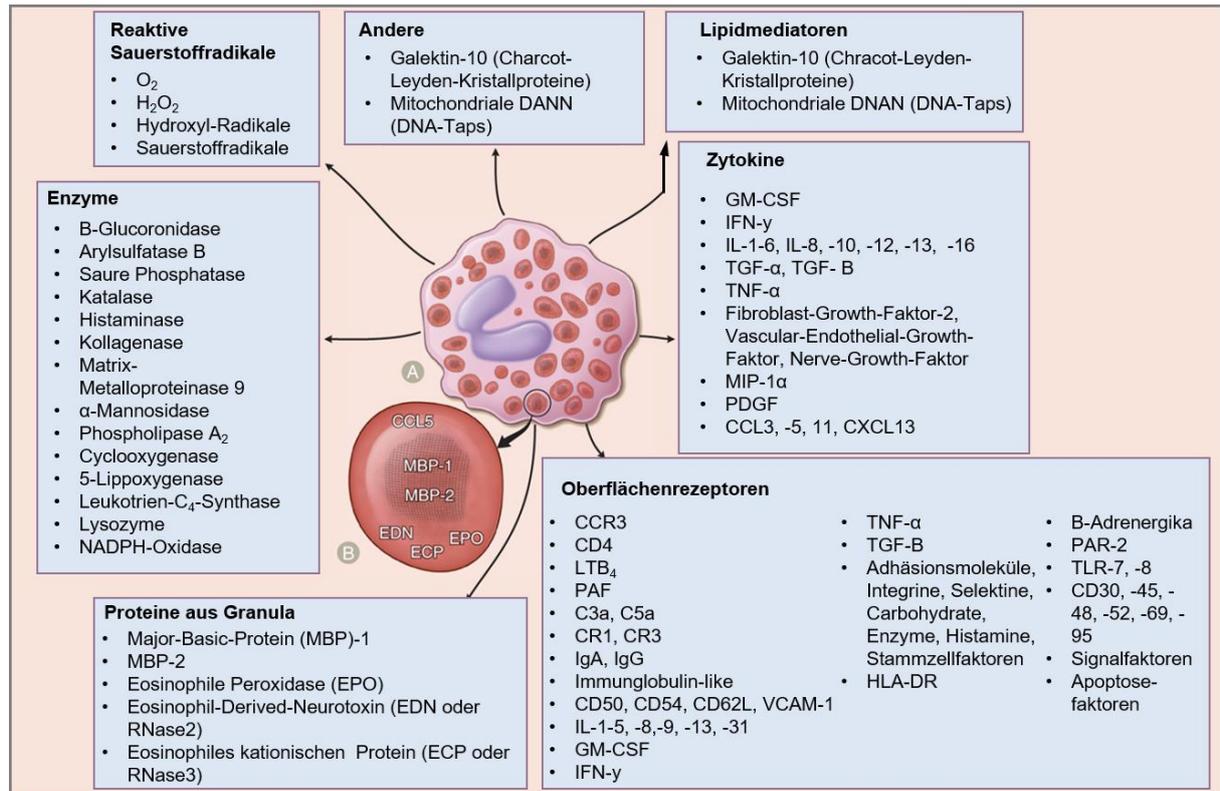


Abbildung 2-2: Rezeptoren und Inhalte der Eosinophilen Granulozyten. Modifiziert nach (17Ujii, et al., 2019)

### Bildung und Verteilung der eosinophilen Granulozyten

Im menschlichen Körper werden Eosinophile aus CD34<sup>+</sup>-Stammzellen des Knochenmarks gebildet (6Aoki, et al., 2021). Die CD34<sup>+</sup>-Stammzellen bilden myeloische Vorläuferzellen (Progenitorzellen). Es scheint, als geschehe die Differenzierung beim Menschen aus allgemeinen myeloischen Progenitorzellen (CMP) oder prä-CMP-Progenitorzellen über eosinophile Progenitorzellen (EoP) (11Fulkerson, et al., 2018). Die Vorläuferzellen exprimieren CD34, CD38 und CD125 (IL-5Rα) (15Roufousse, 2018). Die Ausdifferenzierung erfolgt nach den multipotenten Vorläuferzellen über Myeloblasten, Promyelozyten und eosinophile Myelozyten (4Sokollik, et al., 2017). Eosinophile haben eine hohe Rate von Spontanapoptose (11Fulkerson, et al., 2018). Die Differenzierung wird getriggert durch die Botenstoffe Interleukin-5 (IL-5), IL-3 und Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender-Faktor (GM-CSF) (4Sokollik, et al., 2017; 12Ramirez, et al., 2018; 13Nagase, et al., 2020; 15Roufousse, 2018). Die Differenzierung dauert ca. 8 Tage und erfolgt hauptsächlich durch die Transkriptionsfaktoren GATA-1, GATA-2, C/EBP, XBP1 (18Ferrari, et al., 2020), ID2, PU1, FOG1 und andere Mitglieder der C/EBP-Familie (19Kanda, et al., 2021), IFN-Konsensus-Sequenzbindeprotein und Mitglieder der CCAAT-Enhancer-Bindeprotein-Familie (14Kim, et al., 2020). Eosinophile sind im Knochenmark terminal differenziert und es kommt nach Verlassen des Knochenmarks zu keiner weiteren Proliferation (11Fulkerson, et al., 2018). Reife Eosinophile sind postmitotisch und haben in Abwesenheit entsprechender Signale eine nur

geringe Halbwertszeit (<sup>14</sup>Kim, et al., 2020). Während des Prozesses der Heranreifung verbringen die Eosinophilen 8 Tage im Knochenmark (<sup>6</sup>Aoki, et al., 2021). Aufgrund dieser Kurzlebigkeit im Knochenmark besteht ein hoher Turnover (<sup>20</sup>Berek, 2016). Nach Heranreifung treten sie über in das Blutsystem und machen dort einen Anteil von 1-6% der zirkulierenden Leukozyten aus (<sup>21</sup>Rigoni, et al., 2018). Nach Eintritt in die Zirkulation erreichen sie nach 8-12 Stunden die Organe (<sup>6</sup>Aoki, et al., 2021). Unter homöostatischen Bedingungen folgen die Eosinophilen aus dem Blut in das Zielgewebe einem Eotaxin-Gradienten (<sup>22</sup>Wen, et al., 2016). Adhäsionsrezeptoren helfen den Eosinophilen sich an Endothelzellen zu binden, um die Blutbahn zu verlassen und ins Zielgewebe vorzudringen (<sup>4</sup>Sokollik, et al., 2017). Die meisten Eosinophilen residieren in verschiedenen Organen wie Lunge, Leber, Nieren, Haut, Herz, Fettgewebe, dem Gastrointestinaltrakt (<sup>6</sup>Aoki, et al., 2021; <sup>11</sup>Fulkerson, et al., 2018) und den primären und sekundären Lymphorganen wie Thymus, Lymphknoten, Milz und Peyer-Plaques im Magen und unterstützen dabei möglicherweise andere Immunzellen beim Heranreifen und beim Homing (<sup>12</sup>Ramirez, et al., 2018). Im Gastrointestinaltrakt befindet sich der größte Anteil des gewebeständigen Eosinophilenpools (<sup>14</sup>Kim, et al., 2020). Dieses natürliche Vorkommen in bestimmten Organen spricht für die homöostatische Funktion der Eosinophilen an diesen Orten (<sup>2</sup>Blanchard, et al., 2009). In den Zielgeweben unterstützen sie die Funktion der B-Zellen und der T-Zellen (<sup>18</sup>Ferrari, et al., 2020). Die Halbwertszeit im Blut beträgt 3-18 Stunden, in Geweben bis zu 6-7 Tage. Unter dem Einfluss von Zytokinen können Eosinophile in-vivo bis zu 14 Tagen überleben (<sup>19</sup>Kanda, et al., 2021).

### ***Rolle von Interleukin-5***

Interleukin-5 (IL-5) ist ein proinflammatorisches Schlüsselenzym für Eosinophile und essenziell für die Entwicklung, Überleben und Proliferation (<sup>6</sup>Aoki, et al., 2021). Es induziert das Heranreifen der Eosinophilen aus CD34<sup>+</sup>-Stammzellen des Knochenmarks, die Proliferation, den Übertritt in das Blutgefäßsystem, die Migration, die Aktivierung, und Überleben in peripheren Geweben (<sup>6</sup>Aoki, et al., 2021; <sup>15</sup>Roufosse, 2018). Bei reifen Eosinophilen wird die Überlebensdauer durch Hemmung der Apoptose erreicht (<sup>13</sup>Nagase, et al., 2020). Wenn IL-5 im Gewebe gebildet wird, wirkt es synergistisch mit chemotaktischen Faktoren - wie Eotaxin-1 (CCL11) - um andere Eosinophile zu rekrutieren (Homing), und fördert deren Aktivierung durch andere Mediatoren (<sup>15</sup>Roufosse, 2018). IL-5 bindet spezifisch an den Rezeptor IL-5Ra und aktiviert die Januskinase 2 (JAK2) (<sup>6</sup>Aoki, et al., 2021). Der Rezeptor besteht aus einer einzigartigen  $\alpha$ -Kette (IL-5R $\alpha$ /CD125) und einer allgemeinen  $\beta$ -Kette ( $\beta$ c/CD131) (<sup>11</sup>Fulkerson, et al., 2018). Der IL-5-Rezeptor ist während der gesamten Entwicklungsphase der Eosinophilen exprimiert. Daher beeinflusst IL-5 alle Phasen der Heranreifung sowie die Aktivierung und das Überleben.

IL-5 ist der Schlüsselmediator, der an mehreren Leveln der Eosinophilen ansetzt (<sup>15</sup>Roufosse, 2018). IL-5 wirkt auf eosinophile Granulozyten auf zahlreichen Ebenen während ihres Lebenszyklus. Neben der Stimulierung der Proliferation, der Ausdifferenzierung und Heranreifung von IL-5R $\alpha$ -exprimierenden Vorläuferzellen im Knochenmark führt IL-5 auch zum Austritt der Eosinophilen aus dem Knochenmark in die Zirkulation. Wenn IL-5 im Gewebe produziert wird, wirkt es synergistisch mit chemotaktischen Faktoren wie Eotaxin-1 (CCL11), um Eosinophile anzulocken (Homing) und sensibilisiert die Zellen für andere Mediatoren

(Priming). Des Weiteren verlängert IL-5 die Überlebensdauer der Eosinophilen mit anderen apoptotischen Faktoren.

### **Pathophysiologie bei eosinophilen Erkrankungen**

Bei Allergien, unerwünschten Medikamentennebenwirkungen, Parasiteninfektionen, Eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA), einigen Tumoren, metabolischen Erkrankungen, eosinophiler Gastroenteritis und dem Hypereosinophilem Syndrom (HES) findet sich meist eine erhöhte Anzahl von Eosinophilen im Blut und eine Akkumulation in den entsprechenden Geweben (<sup>4</sup>Sokollik, et al., 2017). Eine Gewebeeosinophilie korreliert dabei nicht zwangsläufig mit einer Bluteosinophilie. Durch eine erhöhte Migration von aktivierten Eosinophilen aus dem Blut ins Gewebe können die Eosinophilen im Blut normwertig sein, obwohl eine Vermehrung von Gewebeeosinophilen vorliegt. Blut- und Gewebeeosinophilie kommen bei zahlreichen Erkrankungen vor (<sup>11</sup>Fulkerson, et al., 2018). Die Gewebeeosinophilie entsteht durch eine erhöhte Rekrutierungsrate und einer verlängerten Überlebensdauer durch die freigesetzten Mediatoren. Sowohl die Eosinophilen aus dem Blut als auch die gewebeständigen Eosinophilen sind bei eosinophilen Erkrankungen verantwortlich für die Synthese und Freisetzung von Zytokinen, Chemokinen und Wachstumsfaktoren (<sup>16</sup>Davoine, et al., 2014).

Die Typ-2-Inflammation ist der vorherrschende Entzündungstyp bei eosinophilen Erkrankungen (<sup>9</sup>Renz, et al., 2021). Während einer Inflammation steigt die Proliferation der Eosinophilen drastisch an (<sup>6</sup>Aoki, et al., 2021). Als Reaktion auf diese Typ-2-Reaktion werden Eosinophile aus dem Knochenmark und dem Blut in lokales Gewebe rekrutiert, so dass eine Gewebeeosinophilie entsteht (<sup>13</sup>Nagase, et al., 2020). Diese Zellen residieren in der Haut, der Lunge und dem Gastrointestinaltrakt und werden durch die sogenannten Alarmine IL-33 und TSLP sowie IL-25 aktiviert. Es wird angenommen, dass die Rekrutierung durch eine komplexe Interaktion von zahlreichen Zellen und deren Mediatoren erreicht wird, inklusive Antigenpräsentierender Zellen (APC), Mastzellen, T-Zellen und B-Zellen (<sup>16</sup>Davoine, et al., 2014). Unter pathophysiologischen Bedingungen führt die Chemokin-vermittelte Aktivierung des CCR3-Rezeptors auf Eosinophilen und die Stimulierung mit Zytokinen wie IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, GM-CSF, RANTES, MCP-3 und MCP-4 zur Rekrutierung und Akkumulation der Eosinophilen in Geweben wie der Nasenmukosa, der Lungen, im Herzen, der Haut, der Leber und dem Gallensystem, dem Darm und den Nerven (<sup>18</sup>Ferrari, et al., 2020). Die Eosinopoetine IL-5, IL-3 und GM-CSF wirken synergistisch bei der Entwicklung der Eosinophilen im Knochenmark, deren Aktivierung und Überleben im peripheren Gewebe (<sup>10</sup>Shah, et al., 2020). Direkt durch Zytokinfreisetzung und über dendritische Zellen hemmen Eosinophile eine TH-1-Antwort und unterstützen die TH-2-Antwort (<sup>4</sup>Sokollik, et al., 2017). Eosinophile sind durch Versorgung von Plasmazellen mit Überlebensfaktoren wie IL-6, A-Proliferation-Inducing-Ligand (APRIL) sowie durch Stimulierung von TH-2-Zellen durch IL-25 zur Aufrechterhaltung und Verstärkung der Immunantwort fähig (<sup>12</sup>Ramirez, et al., 2018). Eosinophile produzieren T-Zell-stimulierende Zytokine (<sup>3</sup>Ravin, et al., 2016). In Anwesenheit von Eosinophilen werden TH-2-Lymphozyten aktiviert und produzieren Zytokine wie IL-4 und IL-5. Eosinophile können des Weiteren durch Interaktion mit dendritischen Zellen, B-Zellen

und Mastzellen die TH-2-Immunantwort stimulieren. Eosinophile können ihre eigene Aktivierung und ihr Überleben durch autokrine Signale steuern (<sup>10</sup>Shah, et al., 2020). Durch Kontakt mit dem extrazellulären-Matrix-(ECM)-Protein Fibronectin über VLA-4-( $\alpha 4\beta 1$  Integrin, CD49d/ CD29)-vermittelte Adhäsion wird das Überleben der Eosinophilen durch autokrine Freisetzung von GM-CSF und IL-3 verlängert. Durch IgA- / IgG-Immunkomplexe kann die autokrine Produktion von IL-5 stimuliert werden. Die Erhöhung der zirkulierenden Eosinophilen sowie der Anstieg von Eotaxin durch die Entzündung, von IL-5 und anderen Chemokinen wie Komplement Anaphylatoxin C3a und C5a führt zur Migration von Eosinophilen in Gewebe, in denen Eosinophile nicht physiologisch vorkommen (<sup>12</sup>Ramirez, et al., 2018). Während der Inflammation unterstützen T-Lymphozyten und Mastzellen die Rekrutierung der Eosinophilen. Aktivierte TH-2 Helferzellen produzieren Zytokine wie IL-4, IL-5 und IL-13, welche dazu führen, dass Chemokine wie Eotaxin vermehrt gebildet werden. TH-2-Zellen können Eosinophile direkt durch die Freisetzung von IL-5 stimulieren (<sup>12</sup>Ramirez, et al., 2018). IL-5 wird aber auch durch natürliche Killerzellen und durch Eosinophile selbst gebildet (<sup>3</sup>Ravin, et al., 2016). IL-5 wirkt synergistisch mit IL-4, IL-13 und Eotaxin bei der Rekrutierung und Aktivierung der Eosinophilen. Dem Eotaxingradienten folgend erreichen die Eosinophilen ihr Zielgewebe (<sup>4</sup>Sokollik, et al., 2017). Sie verbleiben für 7-14 Tage und führen Ihre Funktion als gewebeständige Zellen aus (<sup>12</sup>Ramirez, et al., 2018).

Die Rekrutierung zum Ort der Entzündung beinhaltet Priming, Rolling entlang der Endothelzellen, Adhäsion an die Endothelzellen, transendotheliale Diapedese und Chemotaxis (<sup>3</sup>Ravin, et al., 2016). Das Priming ist das Ergebnis des Einwirkens von zahlreichen Mediatoren inklusive Zytokinen, Aktivierungsfaktoren und Toll-Like-Rezeptoren (TLRs). Das Rolling wird primär durch Adhäsionsmoleküle wie Selektin vermittelt. Die Interaktion und Adhäsion mit Endothelzellen erfolgt durch das Zusammenspiel von Zytokinen und Adhäsionsmolekülen. Zu den Adhäsionsmolekülen gehören Vertreter der CD18-Familie, Lymphozyten-Funktionsantigen-(LFA)-1 und Mac-1, die mit Endothelzellen über interzelluläre Adhäsionsmoleküle (ICAM)-1 interagieren, Integrin  $\alpha 4\beta 7$ , das mit dem mukosalen Addressin-Zell-Adhäsionsmolekül-1 (MAdCAM-1) interagiert, die Very-Late-Antigen-(VLA)-4 Moleküle ( $\beta 1$ -Integrine), die mit den Endothelzellen über Gefäßzelladhäsionsmoleküle und Fibronectin interagieren, sowie Periostin, das die Infiltration erleichtert (<sup>2</sup>Blanchard, et al., 2009)). Des Weiteren wird das Trafficking unterstützt durch Histamin sowie Arachidonsäure und deren Metabolite. Endotheliale Adhäsionsmoleküle wie Gefäßzelladhäsionsmolekül (vascular-cell adhesion molecule, VCAM)-1 ermöglichen die Diapedese (<sup>3</sup>Ravin, et al., 2016). Die Chemotaxis wird primär durch Chemokine gesteuert, vor allem durch die Eotaxin-Familie. IL-5 und Eotaxin sind spezifisch und selektiv für Eosinophile (<sup>3</sup>Ravin, et al., 2016). Die Proteasen der Granula der Eosinophilen sowie reaktive Sauerstoffradikale sind wichtig für physiologische Prozesse (<sup>23</sup>Gigon, et al., 2021). Die exzessive, verlängerte und unangemessene proteolytische Aktivität spielt jedoch bei eosinophilen Erkrankungen eine Rolle. Aktiviert durch zahlreiche Stimuli wie Eotaxin, Komplement C3a und C5a und extrazelluläre Nukleotide (ATP, ADP, UTP, GTP, and BzATP) bilden Eosinophile reaktive Sauerstoffradikale (ROIs=reactive oxygen intermediates) (<sup>18</sup>Ferrari, et al., 2020). Die exzessive Anhäufung und Aktivierung der Eosinophilen kann schädliche Effekte bis hin zum Gewebeschaden haben (<sup>6</sup>Aoki, et al., 2021). Die Infiltration des Gewebes als solches mit Eosinophilen kann bereits

einen Gewebeschaden verursachen, wenn das Ausmaß groß genug ist (<sup>24</sup>Akuthota, et al., 2015). Die abnormale Gewebereparatur kann zu Gewebefibrose führen (<sup>6</sup>Aoki, et al., 2021). Die exzessive Ablagerung von extrazellulärer Matrix im Parenchym verursacht Fibrose in zahlreichen Organen, die oftmals zu irreversibler Organfunktionsstörung führt (<sup>6</sup>Aoki, et al., 2021). Es wird postuliert, dass Eosinophile durch die Bildung von Transforming-Growth-Faktor (TGF)- $\beta$  bei der Gewebsreparatur unterstützend wirken (<sup>4</sup>Sokollik, et al., 2017). Überschießend kann dies jedoch auch zu Fibrose und Geweberemodelling führen. Zusätzlich kann möglicherweise die Sekretion von IL-1 $\beta$  durch die Eosinophilen zur Fibrose führen (<sup>24</sup>Akuthota, et al., 2015). Das Eosinophile kationische Protein (ECP) kann Fibroblasten anlocken und die IL-1 $\beta$ - Ausschüttung induzieren. Eine Eosinophilen-assoziierte Fibrose wird im Herzen beobachtet, vor allem im Endokard. ECP ist ein bekannter Marker für die Aktivierung der Eosinophilen unter pathophysiologischen Bedingungen (<sup>18</sup>Ferrari, et al., 2020). Angiogenese ist ein weiterer Faktor bei dem Geweberemodelling (<sup>7</sup>Long, et al., 2016). Zahlreiche proangiogenetische Faktoren wie Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), basischer Fibroblasten-Wachstumsfaktor (basic fibroblast growth factor, bFGF) und Angiogenin werden durch Eosinophile ausgeschüttet, die pathophysiologisch bei eosinophilen Erkrankungen mitwirken. Eosinophile können zu einer Hyperkoagulabilität beitragen, die bei Endorganschädigung beteiligt ist (<sup>24</sup>Akuthota, et al., 2015). Das Phänomen der EETosis wurde für die allergische bronchopulmonale Aspergillose (ABPA), die CRSwNP, die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und die EGPA beschrieben (<sup>25</sup>Fukuchi, et al., 2021). Neben der sekretorischen Funktion der Eosinophilen haben die reaktiven Sauerstoffradikale einen gewebschädigenden Einfluss (<sup>13</sup>Nagase, et al., 2020). Aktivierte Eosinophile sterben während des Inflammationsprozesses durch Zytolyse und lytische Degranulation (<sup>6</sup>Aoki, et al., 2021). Die Mehrheit der seneszenten oder apoptotischen Eosinophilen werden in der Leber und der Milz aufgenommen, wo sie durch Makrophagen des retikuloendothelialen Systems prozessiert werden (<sup>13</sup>Nagase, et al., 2020). Aktivierte Eosinophile können selbst zahlreiche proinflammatorische Zytokine sezernieren und damit den Entzündungsprozess aufrechterhalten und zur lokalen Gewebeschädigung beitragen. Dazu zählen IL-5, Eotaxine und GM-CSF (<sup>5</sup>Chusid, 2018). Bei den meisten eosinophilen Erkrankungen liegt eine erhöhte Produktion von IL-5 vor (<sup>15</sup>Roufosse, 2018). Der häufigste Ursprung des IL-5 sind Typ-2-CD4+-Helfer-T-Zellen (<sup>15</sup>Roufosse, 2018). Vor kurzem wurden auch Typ-2 -innate-lymphoide Zellen als Produzenten von IL-5 identifiziert (<sup>15</sup>Roufosse, 2018).

### **Pathophysiologie der chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP)**

Chronische Rhinosinusitis (CRS) ist eine chronisch-entzündliche Erkrankung der Nasennebenhöhlen mit charakteristischer Zytokinproduktion und Gewebeumbau („Airway Remodelling“) (<sup>6</sup>Aoki, et al., 2021). Basierend auf den histologischen Ergebnissen wird die chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen entweder als eosinophile CRS (ECRS) oder nicht-eosinophile CRS (NECRS) klassifiziert. Die CRS wird eingeteilt in Chronische Rhinosinusitis mit Nasenpolypen (CRSwNP) und Chronische Rhinosinusitis ohne Nasenpolypen (CRSsNP) (<sup>26</sup>Delemarre, et al., 2021). CRSwNP ist der schwerste Phänotyp mit hohen Rezidivraten und

häufig komorbidem Asthma, charakteristischerweise mit einer starken eosinophilen TH-2-Immunantwort und einer hohen Kolonisationsrate mit *Staphylococcus aureus* von 67%. Ein möglicher Einfluss von *Staphylococcus aureus* auf die Pathogenese über die Ausschüttung der Enterotoxine SEA-SEE und TSST-1 oder Serin-Protease-ähnliche-Proteine wurde diskutiert (<sup>9</sup>Renz, et al., 2021). Es besteht eine klare Assoziation zwischen der TH-2-Antwort und der Schwere der CRSwNP (<sup>26</sup>Delemarre, et al., 2021).

Die Rekrutierung von Eosinophilen in das Gewebe bei chronischer Rhinosinuitis erfolgt bekanntermaßen über IL-5, RANTES und Eotaxine, aber aktuelle Studien haben auch eine Migration von Eosinophilen in die subepitheliale Regionen durch *Staphylococcus aureus* in CRSwNP-Gewebe gezeigt. In dem Gewebe wird ein verlängertes Überleben der Eosinophilen gesehen, vermittelt durch IL-5, IL-33 und Thymisch stromales Lymphopoietin (TSLP), die die Apoptose verhindern. IL-33 und TSLP stimulieren und rekrutieren die Eosinophilen auch indirekt durch Induktion von IL-5-Sekretion durch Typ-2-innate-lymphoide Zellen. Interessanterweise sind bei Patienten<sup>#</sup> mit CRSwNP die Eosinophilen im Blut bereits im Priming-Status, was für eine sehr frühere Vorbereitung der Eosinophilen spricht. Aktiviert werden sie dann im Gewebe der Nasenpolypen. Nachdem die Eosinophilen aktiviert wurden, sezernieren sie die zytotoxischen Proteine der Granula, die eigentlich eine primäre Rolle in der schützenden Immunfunktion haben, aber bei hoher Konzentration sehr toxisch sind und damit zum Gewebeschaden und Geweberemodelling beitragen. Aktivierte Eosinophile spielen eine bedeutende Rolle bei der Verstärkung der Typ-2-Reaktion über die Freisetzung von Mediatoren, die das Überleben von ILC-2- und TH-2-Zellen verlängern, und über die in den Granula enthaltenen kationischen Proteinen, die zu Ödemen, vermehrte Gewebesensibilität und epitheliale Schäden führen (<sup>27</sup>Schneider, et al., 2021). Eosinophile produzieren auch proinflammatorische Lipide wie Cysteinylleukotriene, die die Rekrutierung der Eosinophilen verstärken, die Mukussekretion und die Gefäßpermeabilität erhöhen (<sup>26</sup>Delemarre, et al., 2021). Eosinophile können auch das antiinflammatorische Prostaglandin-E<sub>2</sub> und das proinflammatorische Prostaglandin-D<sub>2</sub> bilden. Bei CRSwNP sind die Level von Prostaglandin-E<sub>2</sub> erniedrigt und von Prostaglandin-D<sub>2</sub> erhöht. Der Gewebeschaden entsteht auch durch die eosinophilen extrazellulären Traps. Die EETs beinhalten extrazelluläre DNA und große Mengen granulärer Proteine, die bei der Pathogenabwehr mitwirken. Bei CRSwNP werden EETs hauptsächlich in subendothelialen Regionen mit Defekt der epithelialen Barriere beobachtet, um dort gegen *Staphylococcus aureus* zu wirken. EETs finden sich zahlreich im Mukus der Patienten mit CRSwNP, was zur Erhöhung der Mukusviskosität führt.

---

<sup>#</sup> Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Substantiven im Rahmen des vorliegenden Dossiers die männliche Form verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat lediglich redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.

### **Pathophysiologie der Eosinophilen Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA)**

EGPA, zuvor benannt als Churg-Strauss-Syndrom, ist eine heterogene Erkrankung, die durch Asthma, Sinusitis, Neuropathie und eosinophile Vaskulitis charakterisiert ist (<sup>11</sup>Fulkerson, et al., 2018). Die Pathogenese der EGPA ist noch nicht gänzlich verstanden (<sup>28</sup>Faverio, et al., 2018). Die Erkrankung ist wahrscheinlich das Resultat einer komplexen Interaktion, bei der genetische Faktoren und Umweltfaktoren zu einer Inflammation führen, bei der die Hauptakteure die Eosinophilen, B- und T-Lymphozyten sind. EGPA wird hauptsächlich durch eine TH-2-Antwort vermittelt. IL-5 ist bei EGPA stark erhöht. Periphere Eosinophilie von >10% ist ein Schlüssel-Charakteristikum bei EGPA (<sup>29</sup>McBrien, et al., 2018). Aktivierte Eosinophile tragen zur Pathogenese durch die Infiltration in Gewebe und Gefäße und durch die Freisetzung von Mediatoren maßgeblich bei (<sup>11</sup>Fulkerson, et al., 2018). Es liegt eine eosinophilenreiche und granulomatöse Entzündung in den Lungen und anderen Organen und eine nekrotisierende Vaskulitis der kleinen und mittleren Gefäße vor (<sup>15</sup>Roufosse, 2018). Beim klassischen Verlauf verläuft die Erkrankung in drei Stadien:

- 1) Fortschreitendes Asthma im Erwachsenenalter
- 2) Periphere Bluteosinophilie und eosinophile Infiltrate in den Lungen und möglicherweise anderen Organen
- 3) Vaskulitis

Eosinophile können durch angeborene Antikörper-abhängige Mechanismen direkt zu einem Gewebeschaden führen sowie durch Unterstützung und Aufrechterhaltung der TH-2-Immunantwort (<sup>12</sup>Ramirez, et al., 2018). Bei Patienten, bei denen antineutrophile zytoplasmatische Antikörper (ANCA) erhöht sind, haben diese ebenfalls einen schädigenden Einfluss (<sup>30</sup>Kahn, et al., 2008). Bei einem hohen prozentualen Anteil der Patienten wurden Antieosinophile-Peroxidase (EPX)-IgG-Antikörper gefunden, die in-vitro fähig sind, eine Degranulation der Eosinophilen zu bewirken (<sup>31</sup>Matucci, et al., 2020). Zusammen mit Neutrophilen erhöhen sie bei EGPA synergistisch das Risiko zur Thrombenbildung. Thymisch stromales Lymphopoietin (TSLP) ist entscheidend bei der Anziehung der Eosinophilen in den Respirationstrakt (<sup>12</sup>Ramirez, et al., 2018). Eosinophile Infiltrate können begleitet sein von fibrinoiden Nekrosen der Gefäßwände (<sup>29</sup>McBrien, et al., 2018). Extravasal oder in den Gefäßwänden werden Granulome gefunden, die einen Kern mit abgestorbenen Eosinophilen beinhalten, umgeben von multinukleären Giant-Zellen und umgebenden Lymphozyten. Eosinophile können zahlreiche Organe infiltrieren wie die Lungen, den Gastrointestinaltrakt, periphere Nerven und das Myokard (<sup>29</sup>McBrien, et al., 2018). Der Grund für die prädominante Infiltration des Myokards bei systemischer Inflammation ist unklar (<sup>12</sup>Ramirez, et al., 2018). Typ-2-Zytokine (IL-4, IL-5 und IL-13) sind bei EGPA hochreguliert, vor allem im aktiven Krankheitsstadium (<sup>29</sup>McBrien, et al., 2018). Es gibt viel Evidenz für die zytotoxischen und immunmodulatorischen Eigenschaften der Eosinophilen und für deren Beschleunigung des Geweberemodellings. Zusammen mit dem zahlreichen Vorhandensein der Eosinophilen in betroffenem Gewebe bei EGPA spricht dies für die die bedeutende Rolle der Eosinophilen als

Effektorzellen. Sie wirken aber auch als immunregulatorische Zellen, ein bedeutender Crosstalk zwischen ihnen und den T-Zellen ist wahrscheinlich (<sup>28</sup>Faverio, et al., 2018).

### **Pathophysiologie des Hypereosinophilen Syndroms (HES)**

Eosinophilie ist definiert als Erhöhung der zirkulierenden Eosinophilen über  $500/\text{mm}^3$  (<sup>32</sup>Kanuru, et al., 2021). Der Terminus Hypereosinophilie wird ab einem Wert von über  $1500/\text{mm}^3$  gebraucht, wenn der Eosinophilenwert zweimal hintereinander innerhalb eines Monats erhöht ist (<sup>33</sup>Stella, et al., 2021).

HES umfasst eine heterogene Gruppe zahlreicher Erkrankungen, bei denen eine persistierende Hypereosinophilie mit einer Organdysfunktion bis zur Organschädigung vorliegt (<sup>33</sup>Stella, et al., 2021). Die Hypereosinophilie wird in drei Gruppen eingeteilt: primär (neoplastisch oder klonal), sekundär (reaktiv) und idiopathisch. Zahlreiche myeloische Neoplasien und zahlreiche andere Erkrankungen sind mit HES assoziiert (<sup>9</sup>Renz, et al., 2021). Bei myeloischen Neoplasien wird davon ausgegangen, dass die Eosinophilen aus dem malignen Klon entstehen. Bei anderen Formen entsteht die Eosinophilie vor allem reaktiv durch eosinophilpoetische Zytokine. Oftmals werden aber auch keine zugrunde liegenden Ursachen für die Eosinophilie gefunden (idiopathisches HES).

Die stark erhöhte Anzahl der Eosinophilen kann zu Endorganschäden führen (<sup>34</sup>Cafone, et al., 2020). Nach Aktivierung infiltrieren Eosinophile das Gewebe, degranulieren und setzen proinflammatorische Zytokine frei, die die Organe schädigen (<sup>33</sup>Stella, et al., 2021). Dieser Gewebeschaden basiert auf direkten zytotoxischen Effekten der Inhalte der Granula der Eosinophilen oder kann aus der Beteiligung anderer Zellarten herrühren.

### **Wirkmechanismus Mepolizumab**

Nach derzeitigem Stand zeigt zahlreiche Evidenz, dass ein systemischer Anstieg von IL-5 wichtig ist für die Entstehung einer Eosinophilie (<sup>13</sup>Nagase, et al., 2020). Die gewebespezifische Produktion von IL-5 kann in einigen Fällen bedeutsam sein. IL-5 ist der potenteste und selektivste Faktor mit Wirkung auf die Eosinophilen auf zahlreichen Ebenen (<sup>13</sup>Nagase, et al., 2020). Bei der Heranreifung der Eosinophilen ist es sogar der spezifischste Mediator- und die Beteiligung dieses Botenstoffes bei der Mehrheit eosinophiler Erkrankungen machen IL-5 zu einem interessanten pharmakologischen Ansatzpunkt (<sup>15</sup>Roufosse, 2018).

IL-5-Antikörper führen zu einer Neutralisierung von IL-5 und damit zu einer Reduktion der zirkulierenden Eosinophilen und einer reduzierten Heranreifung im Knochenmark (<sup>35</sup>Kuang, et al., 2021). Anti-IL-5-Biologika sind wirksam bei der Reduktion der Eosinophilen im Blut, sie sind weniger wirksam bei der Reduzierung der Gewebeeosinophilie (<sup>11</sup>Fulkerson, et al., 2018).

Mepolizumab ist ein vollständig humanisierter N-glykosylierter monoklonaler Antikörper, der aus einem ovariellen Antikörper des chinesischen Hamsters entwickelt wurde (<sup>36</sup>Abonia, et al., 2011). Die Humanisierung wurde erreicht durch Verbindung der IL-5 spezifischen Region an die menschliche schwere und leichte Kette von IgG1- $\kappa$  mit einer einzelnen kovalenten Disulfidbrücke zwischen den schweren Ketten und einer weiteren einzelnen Brücke zwischen der schweren und der leichten Kette.

Mepolizumab hemmt die Bioaktivität von IL-5 mit einer Potenz im nanomolaren Bereich, indem es die Bindung von IL-5 an die Alpha-Kette des IL-5-Rezeptorkomplexes auf der Zelloberfläche von Eosinophilen verhindert (<sup>37</sup>EMA, 2021). Dadurch wird die IL-5-Signaltransduktion gehemmt und die Produktion und das Überleben der Eosinophilen vermindert. Abbildung 2-3 illustriert den Wirkmechanismus von Mepolizumab auf zellulärer Ebene.

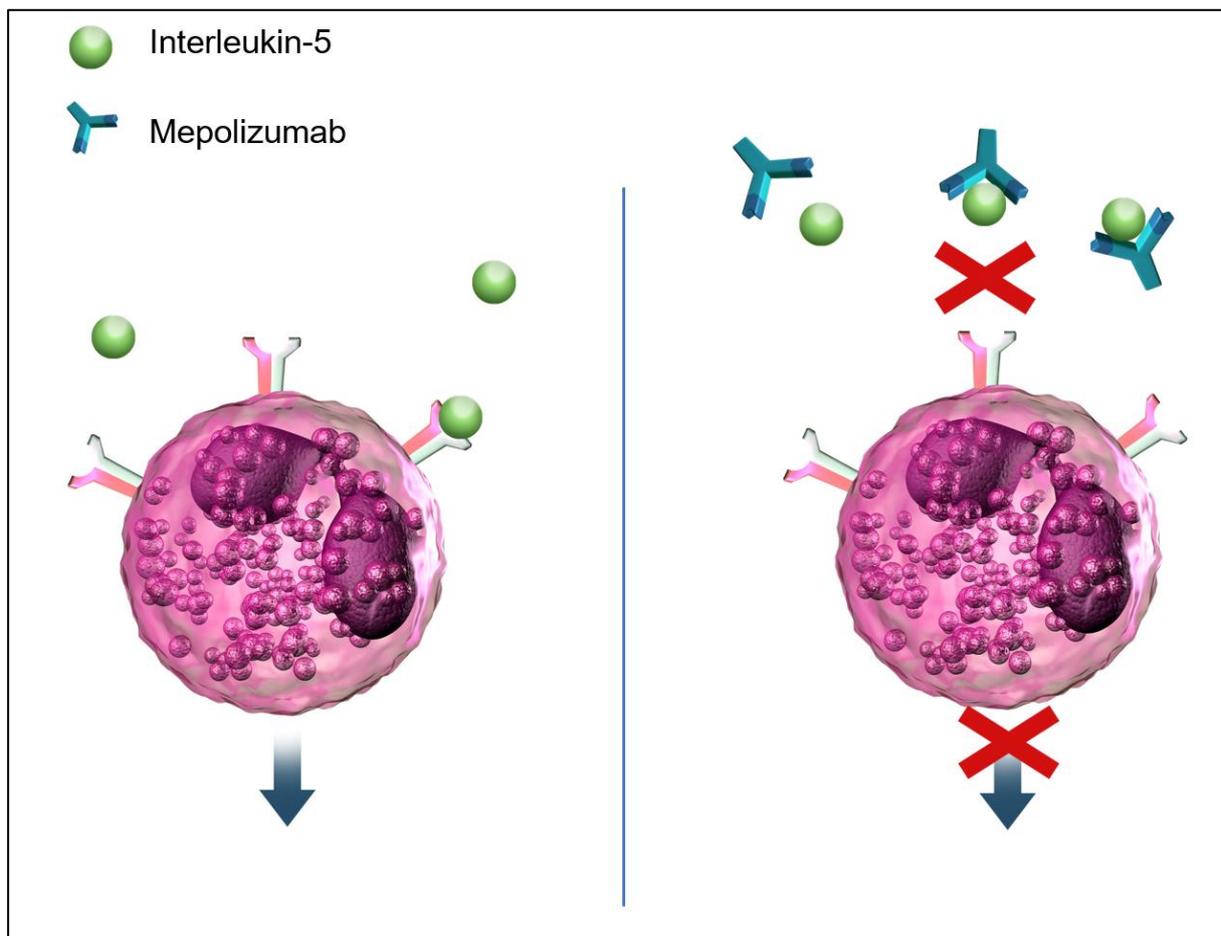


Abbildung 2-3: Abbildung 3. Wirkmechanismus von Mepolizumab (Abbildung GSK)

Mepolizumab bindet IL-5, der Komplex kann nicht mehr an dem Interleukin-5-Rezeptor binden (<sup>37</sup>EMA, 2021). Dadurch wird die IL-5-Signaltransduktion gehemmt (siehe Abbildung GSK).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Der Wirkmechanismus ist noch nicht gänzlich verstanden (<sup>15</sup>Roufosse, 2018). Die Retention der Eosinophilen im Knochenmark wurde gezeigt. Abbildung 2-4 zeigt die Entwicklung der Bluteosinophilen nach Gabe von Mepolizumab.

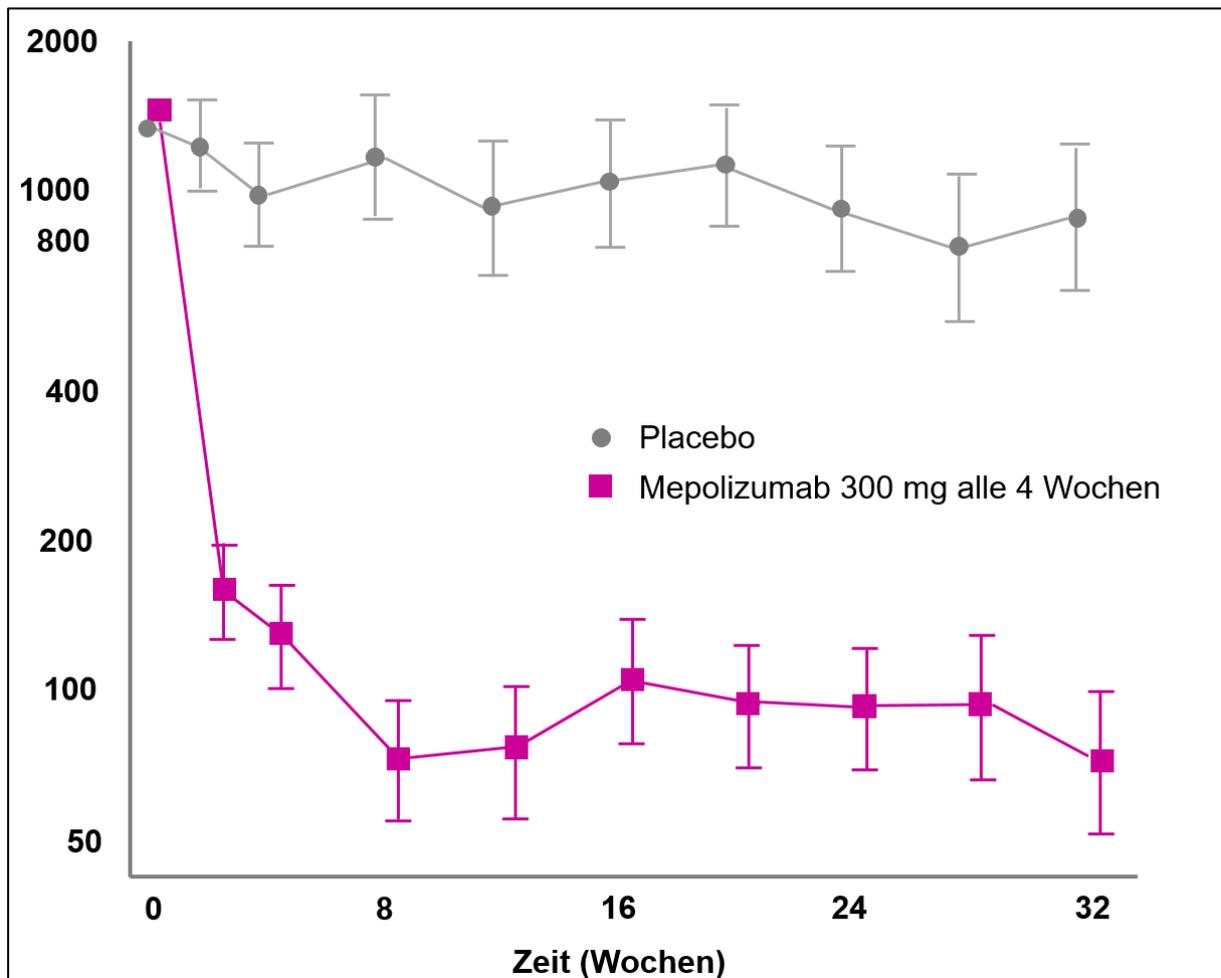


Abbildung 2-4: Adjustierte geometrische durchschnittliche Anzahl der Eosinophilen im Blut (Zellen /  $\mu$ l) in der FLARE-Studie (<sup>38</sup>Roufosse, et al., 2020)

Die Geschwindigkeit des Ansprechens suggeriert aber noch weitere Mechanismen wie Apoptose durch die Zytokinunterdrückung. Im Knochenmark reduziert Mepolizumab die Anzahl der reifen Eosinophilen und der späten Vorläuferzellen wie Myelozyten und Metamyelozyten, nicht jedoch der frühen Progenitorzellen (<sup>39</sup>Hassani, et al., 2018). In Modellen konnte ein Einfluss von Anti-IL-5-Antikörpern auch auf die gewebeständigen Eosinophilen gezeigt werden. Es wird davon ausgegangen, dass neben der Retention der Eosinophilen im Knochenmark auch ein reduziertes Priming und eine reduzierte Aktivierung erreicht wird. Die pharmakologische Beeinflussung von IL-5 kann helfen, die Aktivierung, Proliferation und Rekrutierung der Eosinophilen zu reduzieren, ohne andere Zelllinien zu beeinflussen (<sup>34</sup>Cafone, et al., 2020).

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Mepolizumab ist bereits zugelassen als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren (<sup>37</sup>EMA, 2021).

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Nucala ist angezeigt als Zusatztherapie mit intranasalen Kortikosteroiden zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit schwerer CRSwNP, die mit systemischen Kortikosteroiden und/oder chirurgischem Eingriff nicht ausreichend kontrolliert werden kann.	nein	12.11.2021	A
Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung für Patienten ab 6 Jahren mit schubförmig remittierender oder refraktärer eosinophiler Granulomatose mit Polyangiitis (EGPA).	nein	12.11.2021	B
Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei erwachsenen Patienten mit unzureichend kontrolliertem hypereosinophilem Syndrom ohne erkennbare nicht-hämatologische Sekundärursache (siehe Abschnitt 5.1).	nein	12.11.2021	C
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Die Angaben zu den zugelassenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, wurden den aktuell gültigen Fachinformationen von Mepolizumab (Nucala) entnommen (<sup>37</sup>EMA, 2021).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.*

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Nucala ist angezeigt als Zusatzbehandlung bei schwerem refraktärem eosinophilem Asthma bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren (siehe Abschnitt 5.1). <sup>a, b</sup>	02.12.2015 <sup>c</sup>  Erweiterung des Anwendungsgebietes: 27.08.2018
<p>a: Der Wortlaut von Abschnitt 5.1 kann den Fachinformationen von Nucala entnommen werden (<sup>37</sup>EMA, 2021).</p> <p>b: Die Erweiterung des Anwendungsgebietes bezog sich auf das Alter der Zielpopulation. Eine Unterscheidung zwischen dem ursprünglichen Anwendungsgebiet (bei Erwachsenen Patienten) und dem neuen Anwendungsgebiet (bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab 6 Jahren) findet in der aktuell gültigen Fachinformation nicht statt.</p> <p>c: Datum der Zulassungserteilung für erwachsene Patienten.</p>	

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet wurden den aktuell gültigen Fachinformationen von Mepolizumab (Nucala) entnommen (<sup>37</sup>EMA, 2021).

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die allgemeinen Informationen zum Arzneimittel und die Beschreibung der Anwendungsgebiete wurden den Fachinformationen von Mepolizumab entnommen.

Die Angaben zum Wirkmechanismus von Mepolizumab wurden den Fachinformationen sowie entsprechender Fachliteratur entnommen.

### 2.4 Referenzliste für Modul 2

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Kay AB. Paul Ehrlich's Granulocytes and the Early Myeloid Cells in Health and Disease: A Synthesis. 2016.
2. Blanchard C; Rothenberg ME. Biology of the eosinophil. *Advances in immunology*. 2009; 101: 81-121.
3. Ravin KA; Loy M. The eosinophil in infection. *Clinical reviews in allergy & immunology*. 2016; 50(2): 214-27.
4. Sokollik C; Simon H-U. Physiologie der eosinophilen Granulozyten. *Therapeutische Umschau*. 2017; 74(6): 291-6.
5. Chusid MJ. Eosinophils: friends or foes? *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2018; 6(5): 1439-44.
6. Aoki A; Hirahara K; Kiuchi M; Nakayama T. Eosinophils: Cells known for over 140 years with broad and new functions. *Allergology International*. 2021; 70(1): 3-8.
7. Long H; Liao W; Wang L; Lu Q. A player and coordinator: the versatile roles of eosinophils in the immune system. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2016; 43(2): 96-108.

8. Willebrand R; Voehringer D. Regulation of eosinophil development and survival. *Current opinion in hematology*. 2017; 24(1): 9-15.
9. Renz H; Bachert C; Berek C; Hamelmann E; Levi-Schaffer F; Raap U, et al. Physiology and Pathology of Eosinophils: Recent Developments. *Scandinavian Journal of Immunology*. 2021; 93(6): e13032-e.
10. Shah K; Ignacio A; McCoy KD; Harris NL. The emerging roles of eosinophils in mucosal homeostasis. *Mucosal immunology*. 2020; 13(4): 574-83.
11. Fulkerson PC; Rothenberg ME. Eosinophil development, disease involvement, and therapeutic suppression. *Advances in immunology*. 2018; 138: 1-34.
12. Ramirez GA; Yacoub M-R; Ripa M; Mannina D; Cariddi A; Saporiti N, et al. Eosinophils from physiology to disease: a comprehensive review. *BioMed research international*. 2018; 2018.
13. Nagase H; Ueki S; Fujieda S. The roles of IL-5 and anti-IL-5 treatment in eosinophilic diseases: Asthma, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, and eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergology International*. 2020; 69(2): 178-86.
14. Kim HJ; Jung Y. The Emerging Role of Eosinophils as Multifunctional Leukocytes in Health and Disease. *Immune Netw*. 2020; 20(3).
15. Roufousse F. Targeting the interleukin-5 pathway for treatment of eosinophilic conditions other than asthma. *Frontiers in medicine*. 2018; 5: 49.
16. Davoine F; Lacy P. Eosinophil cytokines, chemokines, and growth factors: emerging roles in immunity. *Frontiers in immunology*. 2014; 5: 570.
17. Ujiie H; Schiizu H. Chapter 40: Eosinophilic Diseases. *Fitzpatrick's Dermatology*, 9e. Access Medicine 2019.
18. Ferrari D; Vuerich M; Casciano F; Longhi MS; Melloni E; Secchiero P, et al. Eosinophils and purinergic signaling in health and disease. *Frontiers in Immunology*. 2020; 11.

19. Kanda A; Yun Y; Van Bui D; Nguyen LM; Kobayashi Y; Suzuki K, et al. The multiple functions and subpopulations of eosinophils in tissues under steady-state and pathological conditions. *Allergology International*. 2021; 70(1): 9-18.
20. Berek C. Eosinophils: important players in humoral immunity. *Clinical & Experimental Immunology*. 2016; 183(1): 57-64.
21. Rigoni A; Colombo M; Pucillo C, editors. *Mast cells, basophils and eosinophils: From allergy to cancer. Seminars in immunology*; 2018: Elsevier.
22. Wen T; Rothenberg ME. *The Function Regulatory of Eosinophils. Myeloid Cells in Health and Disease: A Synthesis*. 2016: 257.
23. Gigon L; Yousefi S; Karaulov A; Simon H-U. Mechanisms of toxicity mediated by neutrophil and eosinophil granule proteins. *Allergology international*. 2021; 70(1): 30-8.
24. Akuthota P; Weller PF. Spectrum of eosinophilic end-organ manifestations. *Immunology and Allergy Clinics*. 2015; 35(3): 403-11.
25. Fukuchi M; Miyabe Y; Furutani C; Saga T; Moritoki Y; Yamada T, et al. How to detect eosinophil ETosis (EETosis) and extracellular traps. *Allergology International*. 2021; 70(1): 19-29.
26. Delemarre T; Bochner BS; Simon H-U; Bachert C. Rethinking neutrophils and eosinophils in chronic rhinosinusitis. *Journal of allergy and clinical immunology*. 2021.
27. Schneider AL; Schleimer RP; Tan BK, editors. *Targetable pathogenic mechanisms in nasal polyposis. International Forum of Allergy & Rhinology*; 2021: Wiley Online Library.
28. Faverio P; Bonaiti G; Bini F; Vaghi A; Pesci A. Mepolizumab as the first targeted treatment for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a review of current evidence and potential place in therapy. *Therapeutics and clinical risk management*. 2018; 14: 2385.
29. McBrien C; Menzies-Gow A. Mepolizumab for the treatment of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Drugs of today (Barcelona, Spain: 1998)*. 2018; 54(2): 93-101.
30. Kahn J-E; Blétry O; Guillevin L. Hypereosinophilic syndromes. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*. 2008; 22(5): 863-82.

31. Matucci A; Nencini F; Maggi E; Vultaggio A. Systemic hypereosinophilic syndromes: When autoimmunity is Th2 mediated. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2020; 20(2): 175-80.

32. Kanuru S; Sapra A. Eosinophilia. *StatPearls* [Internet]. 2021.

33. Stella S; Massimino M; Manzella L; Pennisi MS; Tirrò E; Romano C, et al. Molecular Pathogenesis and Treatment Perspectives for Hypereosinophilia and Hypereosinophilic Syndromes. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(2): 486.

34. Cafone J; Ruffner MA; Spergel JM. The role of eosinophils in immunotherapy. *Current allergy and asthma reports*. 2020; 20(1): 1-8.

35. Kuang FL; Bochner BS, editors. *Lessons learned from targeting eosinophils in human disease*. *Seminars in Immunopathology*; 2021: Springer.

36. Abonia JP; Putnam PE. Mepolizumab in eosinophilic disorders. *Expert review of clinical immunology*. 2011; 7(4): 411-7.

37. EMA, Europäische Arzneimittel-Agentur. Anhang I - Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (EPAR Nucala final). 2021 12.11.2021.

38. Roufosse F; Kahn J-E; Rothenberg ME; Wardlaw AJ; Klion AD; Kirby SY, et al. Efficacy and safety of mepolizumab in hypereosinophilic syndrome: A phase III, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020; 146(6): 1397-405.

39. Hassani M; Koenderman L. Immunological and hematological effects of IL-5 (R $\alpha$ )-targeted therapy: An overview. *Allergy*. 2018; 73(10): 1979-88.