

Omalizumab: Anti-IgE-Behandlung bei schwerem allergischem Asthma

Markus Solèr

Pneumologie, St. Claraspital Basel

Einleitung

Nachdem Omalizumab in den USA und weiteren Ländern bereits im Jahr 2003 auf den Markt gekommen war, hat die Europäische Arzneimittelbehörde EMA im Oktober 2005 den humanisierten monoklonalen Anti-IgE-Antikörper zur Therapie des schweren allergischen Asthma bronchiale zugelassen. Damit ist das biotechnologische Medikament Omalizumab (Xolair®) aktuell auch in verschiedenen EU-Staaten verfügbar. Für die Schweiz wird mit einer Markteinführung im Herbst dieses Jahres gerechnet, allerdings mit einem deutlich eingegrenzten Indikationsbereich gegenüber dem ersten Zulassungsantrag.

Seit einigen Jahrzehnten ist bekannt, dass Immunglobulin E (IgE) eine zentrale Rolle bei der Auslösung der allergischen Reaktion auf inhalede Allergene bei Asthma und Rhinitis spielt [1, 2]. Die derzeitige Evidenz belegt, dass der überwiegende Anteil der Asthmaerkrankungen allergisch bedingt ist [3, 4]. Auch beim intrinsischen Asthma bestehen Hinweise auf eine mögliche Rolle für IgE in der Bronchialschleimhaut, ohne dass die zugehörigen Allergene bisher klinisch eruierbar sind [5–7]. Die zentrale Rolle des IgE bei allergischen Erkrankungen weckte schon früh das Interesse an der Entwicklung einer Anti-IgE-Therapie.

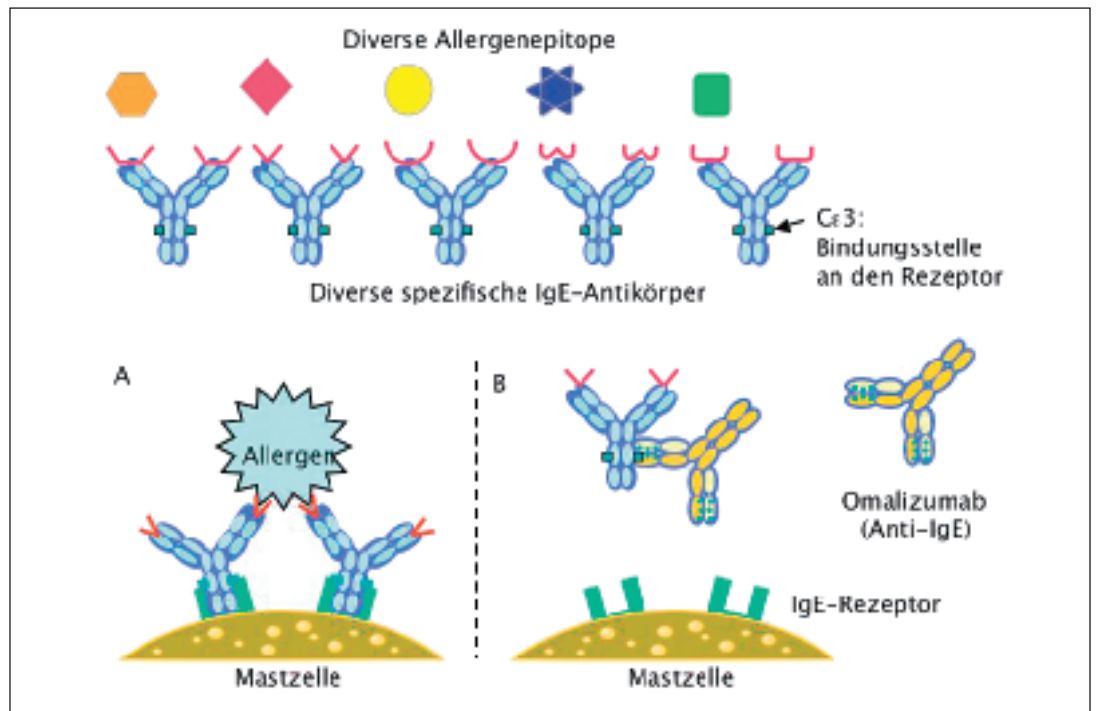
Entsprechend den GINA-Richtlinien (Global Initiative for Asthma) [8] sollte die Behandlung des Asthmas stufengerecht erfolgen, mit dem Ziel der Kontrolle des Leidens. Die GOAL-Studie (Gaining Optimal Asthma Control) konnte aufzeigen, dass viele Patienten in einem aufbauenden Therapieschema trotz einer hochdosierten Behandlung mit einer Kombination aus Salmeterol/Fluticason keine ausreichende Kontrolle ihres Asthmas erreichen konnten. In der Gruppe der Patienten mit schwerem Asthma blieben 38% unter der Kombinationstherapie und 53% unter der alleinigen Behandlung mit Fluticason nicht vollständig kontrolliert [9]. Eine andere, kürzlich veröffentlichte Studie zeigte, dass eine Hospitalisation aufgrund einer schweren Asthmaexazerbation in der Vorgeschichte mit einem um das Sechsfache erhöhten Todesrisiko innerhalb von drei Jahren nach der Spitalentlassung verbunden ist [10]. Zum Glück sind derartige Exazerbationen bei uns in den letzten Jahren seltene Ereignisse geworden. Für die Betroffenen aber

ist mit den derzeit verfügbaren Therapien oft eine komplette Kontrolle des schweren Asthmas nicht möglich [8], weshalb die neue Anti-IgE-Therapie mit Spannung erwartet wird. Omalizumab ist momentan der einzige Anti-IgE-Antikörper für die Behandlung des allergischen Asthmas. Er ist auch in einigen Studien bei allergischer Rhinitis untersucht worden [11].

Wie wirkt Omalizumab?

Der humanisierte monoklonale Antikörper gegen menschliches IgE wird subkutan verabreicht und kann IgE-Moleküle in der Zirkulation abfangen, bevor sie an den spezifischen IgE-Rezeptor (FcεR) auf Mastzellen und basophilen Granulozyten gebunden werden. Sofern über längere Zeit ein ausreichend grosser Überschuss an Anti-IgE in der Zirkulation bleibt, führt diese Blockade zu einer Verarmung der Gewebemastzellen an IgE und verhindert damit die Reaktionsfähigkeit der Schleimhäute auf inhalede Allergene (Abb. 1). Die allergisch ausgelöste Entzündungsreaktion wird damit selektiv, zu einem sehr frühen Zeitpunkt in der Ablaufkette blockiert, wodurch die klinische Manifestation einer allergischen Erkrankung, unabhängig vom Allergen, stark vermindert werden kann [12]. Dies wurde in klinischen Studien sowohl für das allergische Asthma bronchiale als auch für die allergische Rhinitis gezeigt [11, 13–15]. Weitere günstige Effekte auf klinische Manifestationen einer Typ-I-Allergie wurden vereinzelt beobachtet, sind aber nicht in Studien systematisch untersucht worden. Auch bei Lebensmittelallergien wird dieser Behandlungsansatz zurzeit untersucht.

Bei der Evaluation der Wirkungen dieses neuartigen Medikamentes beim Asthma wurde auf bewährte Einzelparameter wie Exazerbationshäufigkeit, inhalative/systemische Steroiddosis oder Anwendung von Bedarfsmedikamenten zur Symptomlinderung Bezug genommen, welche in den Studien allesamt signifikant günstig beeinflusst wurden [13–15]. Aufgrund der zu erwartenden, sehr breiten Wirkungspalette dürften diese Messparameter allerdings der erzielten Wirkung nur teilweise gerecht werden. Neben der Anwendung asthmaspezifischer Lebensqualitätsfragebogen wurde diesem Umstand vor allem auch durch die Anwendung einer generellen Wirksamkeitsbeurteilung durch Patienten und

**Abbildung 1**

Wirkmechanismus von Omalizumab:

- A IgE-Antikörper mit unterschiedlicher Allergenspezifität binden über die Cε3-Bindungsstelle an den IgE-Rezeptor der Mastzelle. Treffen sie in dieser Bindung auf ihr spezifisches Allergen, löst dies die Degranulation der Mastzelle und damit die allergische Typ-I-Reaktion aus.
- B Omalizumab bindet an dieselbe Cε3-Bindungsstelle von freien IgE-Molekülen und verhindert damit deren Bindung an die Mastzelloberfläche. Damit wird eine Mastzelldegranulation über den spezifischen IgE-Mechanismus verhindert. Omalizumab bindet nicht an bereits an die Mastzelle gebundenes IgE.

behandelnde Ärzte Rechnung getragen [14, 15], welche ein sehr globales Mass der Wirksamkeit darstellt. Allerdings ist diese zusammenfassende Wirksamkeitsbeurteilung wegen der schlechten Fassbarkeit und der Neuartigkeit als Mass für eine Medikamentenwirkung einiger Kritik ausgesetzt.

Entscheidend ist letztlich, dass die regelmässige subkutane Verabreichung von Omalizumab in einer korrekten Dosierung eine deutliche Stabilisierung auch des schwierig behandelbaren allergischen Asthmas bringt, mit weniger Exazerbationen trotz niedrigerer Steroiddosen [16, 23] und mit einer deutlich gesteigerten Lebensqualität der Patienten [21].

Anwendungsbereich

Die Zulassung von Omalizumab in der EU beschränkt sich auf die Anwendung als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit schwerem, persistierendem allergischem Asthma, welche trotz täglicher Therapie mit hochdosierten inhalativen Kortikosteroiden und langwirkenden Beta-2-Agonisten wiederholte schwere Asthmaexazerbationen hatten. Die Patienten müssen dabei eine reduzierte Lun-

genfunktion ($FEV_1 < 80\%$ des Sollwertes) und ein ganzjähriges, IgE-vermitteltes allergisches Asthma aufweisen.

Obwohl die ersten klinischen Phase-III-Studien bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Asthma durchgeführt worden waren [13, 14], wurde die Indikation in Europa vorerst auf ein deutlich engeres Indikationsspektrum eingegrenzt. So rechtfertigt sich unter ökonomischen Gesichtspunkten der Einsatz dieser teuren Therapie nur bei Patienten, die trotz Anwendung der etablierten Asthmamedikationen weiterhin gehäuft Exazerbationen ihrer Krankheit erleiden, was wiederholte Arbeitsausfälle, aufwendige medizinische Therapien und Hospitalisationen zur Folge haben kann [17].

Nebenwirkungen / Risiken

In plazebokontrollierten Studien erhielten 2111 Patienten über einen Zeitraum von mindestens 24 Wochen, 555 Patienten für mindestens 52 Wochen und 149 Patienten für drei Jahre Xolair®. Dabei waren in der Xolair®- und in der Kontrollgruppe, wie in vielen anderen Langzeitstudien mit neuen Medikamenten, die häufigsten beschriebenen unerwünschten Ereignisse Entzündungen des Nasenrachenraums, Infektionen der oberen

Atemwege, Kopfschmerzen und Nebenhöhlenentzündungen [18]. Diese traten aber in beiden Gruppen in vergleichbarer Häufigkeit auf. Schwere unerwünschte Wirkungen waren sowohl in der Verum- als auch in der Plazebogruppe selten (Xolair® 4,2%, Kontrolle 3,8%) [18].

Die Befürchtungen bezüglich der Medikamentensicherheit von Omalizumab beziehen sich in erster Linie auf die im Tiermodell gefundene Thrombozytopenie und die Entstehung von Tumoren. Im Tierexperiment waren Thrombozytopenien unter der Therapie mit Omalizumab bei jungen Laboraffen beobachtet worden. Dieser humanisierte Antikörper mit lediglich 4% der Aminosäuresequenz aus dem ursprünglich von der Maus stammenden Anti-IgE-Antikörper und 96% menschlichem IgG₁ muss in jedem Tierexperiment naturgemäss als «fremderes» Eiweiss wirken als beim Menschen. In weiteren Tiermodellen und auch bei den weit über 3000 Patienten, die diese Substanz im Rahmen von Studien über mehr als sechs Monate erhalten haben, sind denn auch keine derartigen Reaktionen nachgewiesen worden.

In Studien mit unterschiedlich hohen Omalizumabdosierungen wurde das Auftreten von malignen Tumorerkrankungen eingehend über einen Zeitraum von bis zu vier Jahren klinisch und statistisch analysiert [19]. Diese Daten wurden mit Ergebnissen aus der Literatur und mit der Häufigkeit maligner Tumorerkrankungen in der Datenbank «Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)» des National Institutes of Health (NIH) verglichen.

Maligne Neoplasien wurden bei 25 von 5015 (0,5%) mit Omalizumab behandelten Patienten und bei 5 von 2854 (0,2%) Kontrollpatienten dokumentiert ($p > 0,5$). Keine der malignen Neubildungen wurde von einem Gremium unabhängiger Onkologen (denen die jeweils angewendete Therapie nicht bekannt war) in einem kausalen Zusammenhang mit der Medikation gesehen [19].

Da dieses Medikament mit dem IgE eine ganze Klasse von Antikörpern fast gänzlich auszuschalten vermag, deren physiologische Wirkung letztlich nicht vollständig verstanden wird, bleiben schlecht definierbare Befürchtungen über die Beeinflussung des Immunsystems bestehen. In den bisher vorliegenden systematischen Daten bis zu einer Therapiedauer von vier Jahren scheinen diese Befürchtungen sich jedoch nicht zu bestätigen [18]. Die Frage der Schwächung der Immunabwehr bei Wurminfektionen wurde in einer Untersuchung in Brasilien und Ecuador speziell analysiert, wobei hier kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit und Schwere von intestinalen Wurminfektionen nachgewiesen werden konnte [20]. Vorsicht ist jedoch bei Patienten mit einem chronischen Risiko für Wurminfektionen und bei immunsupprimierten Patienten derzeit angezeigt.

Als wichtige Limitation im Einsatz von Omalizumab ist zu erwähnen, dass dieses Medikament lediglich bis zu einem Gesamt-IgE von 700 IE/ml zugelassen worden ist. Damit kommen einige unserer Patienten mit schweren allergischen Erkrankungen, vor allem Lebensmittelallergien mit exorbitant hohen Gesamt-IgE-Titern von teilweise über 2000 IE/ml für eine derartige Behandlung nicht in Frage. Bei derart hohen Titern müsste die Frage der immunkomplexbedingten Probleme unter Therapie erneut studiert werden. Andererseits würden die Therapiekosten bei adäquater Dosierung des Anti-IgE hier erneut um ein Mehrfaches ansteigen.

Zukünftiger Einsatz von Omalizumab

Die Anti-IgE-Behandlung mit Omalizumab muss, je nach Höhe der Gesamt-IgE-Serumtiter und Körpergewicht, alle zwei bis vier Wochen subkutan verabreicht werden. Damit bedeutet diese Behandlung für den Patienten einen zeitlichen Aufwand, der neben der finanziellen Belastung nur dann in Kauf genommen werden wird, wenn die Therapie aus subjektiver Sicht auch wirksam ist. Die Wirksamkeit ist üblicherweise nach 16 Wochen erreicht und sollte zu diesem Zeitpunkt überprüft werden. Oft kann dies mit einer Reduktion der inhalativen Steroidtherapie quittiert werden. Wie eingangs erwähnt, sind weitere positive Effekte im Bereich der nasalen und okulären Allergiemanifestationen zu erwarten, welche in den Asthmastudien bisher nicht systematisch gemessen worden sind.

Der korrekten Indikationsstellung kommt damit ein zentraler Stellenwert zu. Kandidaten für die Omalizumabbehandlung sind schwere allergische Asthmatiker mit einer Sensibilisierung gegen perenniale Allergene, typischerweise Hausstaubmilben oder Tierepithelien. Der Gesamt-IgE-Spiegel sollte dabei zwischen 30 und 700 IE/ml liegen. Eine systematische Evaluation von Zusatzdiagnosen, welche das Asthma komplizieren und schwieriger behandelbar machen können, so zum Beispiel ein gastroösophagealer Reflux, ein chronischer Atemwegsinfekt, Bronchiektasen und fortgesetzte irritative Belastungen am Arbeitsplatz, sind zuvor auszuschliessen. Diese Evaluation sollte beim spezialisierten Facharzt erfolgen, bevor die Indikation zur Omalizumabbehandlung gestellt werden kann.

Unter der Therapie sind möglicherweise geringgradige Nebenwirkungen an der Injektionsstelle zu erwarten, so etwa leichte Schmerzen, Schwellungen oder ein Erythem. Die anderen unerwünschten Wirkungen unterschieden sich in den grossangelegten Studien nicht von denjenigen der Plazebogruppe. Auch von seiten des Herstellers wird empfohlen, die Wirksamkeit der Behandlung nach 16 Wochen Therapie zu evaluieren und die Behandlung bei fehlender Wirkung wieder abzusetzen [21].

Unter Einhaltung der strikten Indikationskriterien und bei korrekter Selektion der Patienten kann Omalizumab eine wertvolle Ergänzung in der Palette unserer Möglichkeiten für schwere Asthmatiker sein. Patienten, welche aufgrund

ihres allergischen Asthmas trotz grossem Behandlungsaufwand mit den bisherigen Medikamenten eine deutlich beeinträchtigte Lebensqualität bei einer stark belastenden und bedrohlichen Krankheit aufweisen, können davon profitieren.

Literatur

- 1 Platts-Mills TA. The role of immunoglobulin E in allergy and asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164:S1–5.
- 2 Sutton BJ, Gould HJ. The human IgE network. *Nature.* 1993;366:421–8.
- 3 Holt PG, Macaubas C, Stumbles PA, Sly PD. The role of allergy in the development of asthma. *Nature.* 1999;402:B12–7.
- 4 Kay AB. Allergy and allergic diseases. Second of two parts. *N Engl J Med.* 2001;344:109–13.
- 5 Beeh KM, Ksoll M, Buhl R. Elevation of total serum immunoglobulin E is associated with asthma in nonallergic individuals. *Eur Respir J.* 2000;16:609–14.
- 6 Powe DG, Jagger C, Kleinjan A, Carney AS, Jenkins D, Jones NS. "Entopy": localized mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy. *Clin Exp Allergy.* 2003;33:1374–9.
- 7 Ying S, Humbert M, Meng Q, et al. Local expression of epsilon germline gene transcripts and RNA for the epsilon heavy chain of IgE in the bronchial mucosa in atopic and nonatopic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:686–92.
- 8 Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NIH Publication No 02-3659 (updated 2004).
- 9 Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:836–44.
- 10 Guite HF, Dundas R, Burney PG. Risk factors for death from asthma, chronic obstructive pulmonary disease, and cardiovascular disease after a hospital admission for asthma. *Thorax.* 1999;54:301–7.
- 11 Adelroth E, Rak S, Haahtela T, et al. Recombinant humanized mAb-E25, an anti-IgE mAb, in birch pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:253–9.
- 12 Solèr M. Anti-immunoglobulin E-therapy for allergic asthma and rhinitis. London: Clinical Frontiers. Current Medicine Group Ltd.; 2006.
- 13 Busse W, Corren J, Lanier BQ, et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:184–90.
- 14 Solèr M, Matz J, Townley R, et al. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J.* 2001;18:254–61.
- 15 Milgrom H, Berger W, Nayak A, et al. Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics.* 2001;108:E36.
- 16 Bousquet J, Cabrera P, Berkman N, Buhl R, Holgate S, Wenzel S, et al. The effect of treatment with omalizumab, an anti-IgE antibody, on asthma exacerbations and emergency medical visits in patients with severe persistent asthma. *Allergy.* 2005;60:302–8.
- 17 Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy.* 2005;60:309–16.
- 18 Corren J, Casale T, Lanier BQ, Bao W, Reisner C, Gupta N. Omalizumab is well tolerated in adolescent/adult patients (≥ 12 years) with moderate-to-severe persistent asthma. Poster AAAAI 2005.
- 19 Fernández C, Busse W, Reisner C, Gupta N. Clinical data do not suggest a causal relationship between omalizumab therapy and cancer. Abstract accepted at AAAAI 2005.
- 20 Cooper PJ, Lima F, Sarinho EC, Ayre G, Martin C, Fox H, et al. Safety of anti-IgE therapy with omalizumab in allergic patients at risk of geohelminth infection. AAAAI 2006.
- 21 Xolair®-Fachinformation Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Deutschland.
- 22 Luskin AT, Kosinski M, Bresnahan BW, Ashby M, Wong DA. Symptom control and improving functioning: The effect of omalizumab on Asthma-Related-Quality-of-Life (ARQL). *J Asthma.* 2005;42:823–7.
- 23 Maykut R, Massanari M, Zeldrin R, Kianiford F, Deniz Y, Reisner C, et al. In moderate-severe asthma omalizumab reduced the need for rescue steroid bursts and improve ratings of treatment effectiveness: a pooled analysis. AAAAI 2006.
- 24 Hébert J, Rolli M, Gao J, Reisner C. Omalizumab, an anti-IgE monoclonal antibody, demonstrate long-term asthma control, safety and tolerability in patients with severe allergic asthma. AAAAI 2006.

Korrespondenz:
 Prof. Dr. med. Markus Solèr
 Pneumologie
 St. Claraspital
 Kleinriehenstrasse 30
 CH-4016 Basel
markus.soler@claraspital.ch