

Monoklonale Antikörper gegen IgE

# Neuer Therapieansatz bei allergischem Asthma bronchiale

**FLORENZ** – Der monoklonale Anti-IgE-Antikörper Omalizumab (Xolair®), der von den Firmen Novartis und Genentech Inc. gemeinsam entwickelt wurde, stellt einen neuartigen Behandlungsansatz des allergischen Asthma bronchiale dar. Omalizumab hemmt die IgE-Wirkung im mehrstufigen allergischen Reaktionsprozess über eine verminderte Freisetzung von Mediatoren, welche die Sympto-

Omalizumab ist ein monoklonaler IgG-Antikörper, der sich gegen IgE richtet. Er ist nicht komplementbindend und wird in Mäusen gebildet, danach aber „humanisiert“. Nach der subkutanen Injektion bindet sich der Anti-IgE-Antikörper an frei zirkulierende IgE, verhindert ihre Bindung an stark und schwach affine IgE-Rezeptoren bestimmter Zellen und beugt so der Ent-

stehung einer entzündlichen und allergischen Reaktion vor. Durch die Verabreichung des Antikörpers nimmt der Blutspiegel der freien IgE und die Expression der hochaffinen IgE-Rezeptoren im Sinne einer „Downregulation“ rasch ab.

An den randomisierten Doppelblindstudien mit Omalizumab in Phase III waren über 1400 Patienten – Kinder, Jugendliche und Erwachsene – beteiligt, die an mittelschweren bis schweren Formen von Asthma bronchiale litten und eine Inhalationstherapie mit Kortikosteroiden benötigten. Während einer ersten 16-wöchigen Behandlungsphase („add-on“) erhielten die Patienten entweder Placebo oder Omalizumab, dessen Dosis sich nach dem Initial-

spiegel der zirkulierenden IgE und dem Körpergewicht richtete. Bei Dosen bis 300mg wurden die Injektionen in vierwöchentlichen Intervallen verabreicht, bei höheren Dosen wurde die Gesamtmenge halbiert und in zweiwöchentlichen Abständen injiziert. Die Dosierung der inhalativen Steroide blieb in dieser Studienphase unverändert, während sie in der zweiten 12-wöchigen Phase schrittweise reduziert wurde. Mit einer Erweiterungsphase von 24 Wochen endete die randomisierte Studie.

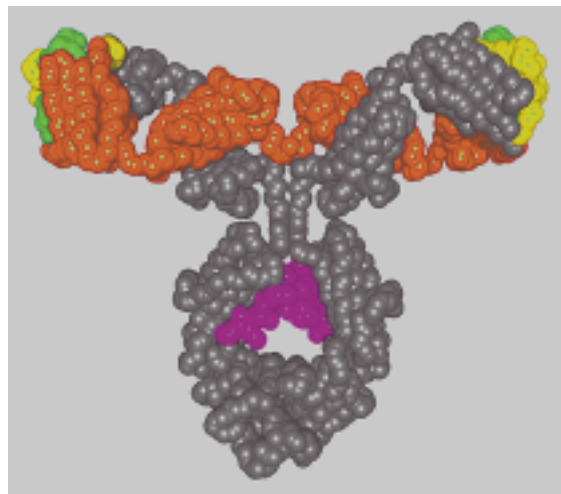
Bei den Patienten, die Omalizumab erhielten, traten signifikant weniger Exazerbationen auf, was sich auch an ihrem verminderten Gebrauch von Bronchodilatoren zeigte. Sie benötigten auch niedrigere Kortikosteroiddosen und wiesen eine Verbesserung der Lungenfunktionsparameter und der Lebensqualität auf. Zudem mussten während der gesamten Studiedauer (unter Einbezug der einjährigen Nachbetreuung) in der behandelten Gruppe nur zwei Patienten hospitalisiert werden,

in der Placebogruppe dagegen 19.

## Wirksam und gut verträglich

Die Verabreichung von Omalizumab verursachte nur geringe Nebenwirkungen. Während der Studie wurden weder eine Antikörperbildung gegen Omalizumab noch anaphylaktische Reaktionen in Folge der Behandlung beobachtet. Auch Immunkomplexreaktionen waren nicht zu verzeichnen.

Laut Prof. Holgate ist Omalizumab ein neuartiger Therapieansatz bei Asthmaformen, die mit einer herkömmlichen Therapie schwierig zu behandeln sind. Wie der Experte resümierte, ermöglicht die Verabreichung von Omalizumab eine Reduktion der Kortikosteroiddosis, sie senkt die Exazerbationshäufigkeit und erleichtert aufgrund der subkutanen Applikationsform die Therapiekontrolle. Zudem könnte sich die Anwendung monoklonaler Anti-IgE-Antikörper auch bei anderen allergischen Reaktionen vom Typ I als nützlich erweisen.



Der monoklonale IgG-Antikörper Omalizumab ist nicht komplementbildend und wird in Mäusen (gelber Teil) gebildet, danach aber „humanisiert“.

## Allergische Rhinitis und Asthma bronchiale: zwei verwandte Krankheitsbilder

**FLORENZ** – Wie epidemiologische Studien zeigen, sind Asthma und allergische Rhinitis zwei Krankheiten, die häufig gemeinsam auftreten. Laut Professor Dr. Jean Bousquet, Pneumologie und Klinische Immunologie, Montpellier, beinhaltet eine allergische Rhinitis in der Kindheit einen Risikofaktor dafür, im Jugend- oder Erwachsenenalter an Asthma zu erkranken.

Die Struktur der Nasen- und der Bronchialschleimhäute weist zahlreiche Ähnlichkeiten auf, obschon die Obstruktion der oberen Atemwege durch die Vasodilatation ausgelöst wird, während das Asthma durch einen Spasmus der glatten Atemmuskulatur entsteht. Die zur Obstruktion führenden allergischen Mechanismen sind indessen ähnlich und die Behandlung teilweise dieselbe. Bei den zahlreichen Patienten, die an beiden Erkrankungen leiden, wäre ein therapeutischer Ansatz, der beide Erkrankungen gleichzeitig behandeln würde, aus Kostengründen und in Hinsicht auf die Lebensqualität der Patienten vorteilhaft.

Eine der möglichen Anwendungen des monoklonalen Anti-IgE-Antikörpers Omalizumab (Xolair®) könnte künftig die Behandlung der allergischen Rhinitis sein, vor allem jener Formen, die mit Bronchialspasmen einhergehen.

Immunglobulin E

# Schlüsselrolle nicht nur für Asthma

**FLORENZ** – Die IgE-Immunglobuline sind sowohl für das allergische Asthma bronchiale und allergische Rhinitis als auch für andere Atopien wie Dermatitis von entscheidender Bedeutung. Im mehrstufigen Reaktionsprozess der Asthmaerkrankung treten sie sehr früh auf. Die allergische Sensibilisierung mit der Bildung von IgE ist ein wichtiger Risikofaktor für die spätere Entwicklung eines Asthma bronchiale. Wie Professor Dr. Klaus F. Rabe, Universität Leiden, am Satellitensymposium der Firma Novartis anlässlich des Weltkongresses der Pneumologen erläuterte, könnten die IgE aber auch beim nichtatopi-

schen Asthma eine Rolle spielen.



Prof. Klaus F. Rabe

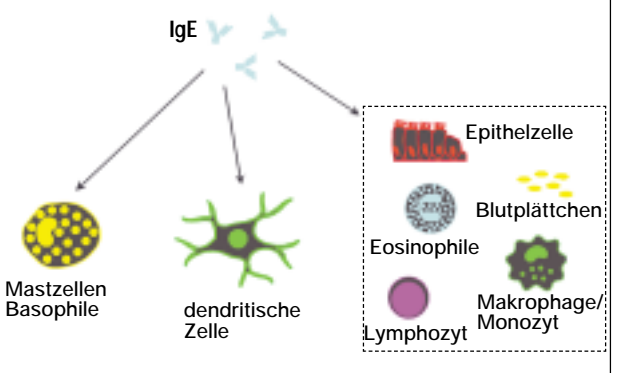
Asthma bronchiale entsteht aufgrund eines komplexen Zusammenspiels von genetischen Faktoren und Umweltparametern. Die IgE-Immunglobuline greifen auf verschiedene Arten in die Reaktionskette ein,

die zur Bronchokonstriktion und zu anderen allergischen Typ-I-Reaktionen führt. Hochaffine IgE-Rezeptoren wurden auf den Mastzellen nachgewiesen – dadurch erklärt sich ihre Degranulation und die Freisetzung entzündlicher Mediatoren –, aber auch auf anderen Zellen wie Epithelzellen, Eosinophilen und Basophilen, Makrophagen, Lymphozyten und dendritischen Zellen. Sowohl bei Patienten mit atopischem Asthma als auch bei Patienten mit nichtatopischem oder intrinsischem Asthma fand sich eine erhöhte Anzahl an Zellen mit hochaffinen IgE-Rezeptoren.

Bei der bronchialen Hyperreaktivität sind einerseits Stimu-

li beteiligt, die über Histamin und Leukotriene eine Bronchokonstriktion verursachen. Die glatten Muskelzellen werden via IgE, Acetylcholin und Leukotriene aber auch selbst zur Synthese und Sekretion proinflammatorischer Zytokine angeregt, wodurch sich der entzündliche Prozess fortsetzt. Die Immunglobuline greifen also nicht nur in die Mediatorfreisetzung ein, die für die Bronchokonstriktion verantwortlich ist, sondern auch auf der Ebene anderer Zellen und Gewebstrukturen. Damit tragen sie massgeblich zur Aufrechterhaltung des entzündlichen Prozesses der Asthmaerkrankung bei. Diese verschiedenen patho-

## rhuMAb-E25 verhindert die Interaktion von IgE mit hochaffinen IgE-Rezeptoren (Fcε R1)



physiologischen Mechanismen sprechen dafür, dass es sich bei der Verabreichung von Anti-IgE-Antikörpern um einen interessanten Therapieansatz handelt, von dem Asthmapatienten langfristig profitieren könnten.

**Idee und Konzeption:**  
INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8, Postfach 368, 4020 Basel  
Information: Novartis Pharma Schweiz AG  
Redaktion: Dr. François Chevaux, Christina Peschke, Winfried Powollik  
Layout: Gisela Koller  
Produktion: Patricia Stachniss MT 45/2000