

Anti-IgE-Therapie

Innovatives Behandlungskonzept bei Allergien

LAUSANNE – Lange Zeit wurde den IgE-Antikörpern die Hauptrolle beim allergischen Geschehen zuerkannt. Erst in den letzten Jahren rückte die T-Zelle vermehrt in den Mittelpunkt des Interesses. Doch jetzt hat das IgE in Form der Anti-IgE-Therapie sein grosses Comeback, erläuterte Professor Dr. Beda Stadler, Institut für Immunologie und Allergologie, Universitätsspital Bern, an der Jahrestagung 2001 der Schweizerischen Gesellschaft für Allergologie und Immunologie auf einem Symposium, das von Novartis unterstützt wurde.

Bei der neuartigen Anti-IgE-Therapie handelt es sich um eine passive Immunisierung, indem rekombinante humanisierte monoklonale Anti-IgE-Antikörper (rhuMAb-E25 oder Omalizumab) injiziert werden. Omalizumab lagert sich spezifisch am Fc-Segment von IgE-Antikörpern an, also am „IgE-Fuss“. Nur mit freien IgE-Antikörpern, die nicht auf Zellen sitzen, bildet Omalizumab kleine Komplexe, unabhängig von der Antigenspezifität der IgE-Moleküle, die nur im Bereich der „IgE-Arme“ festgelegt ist.



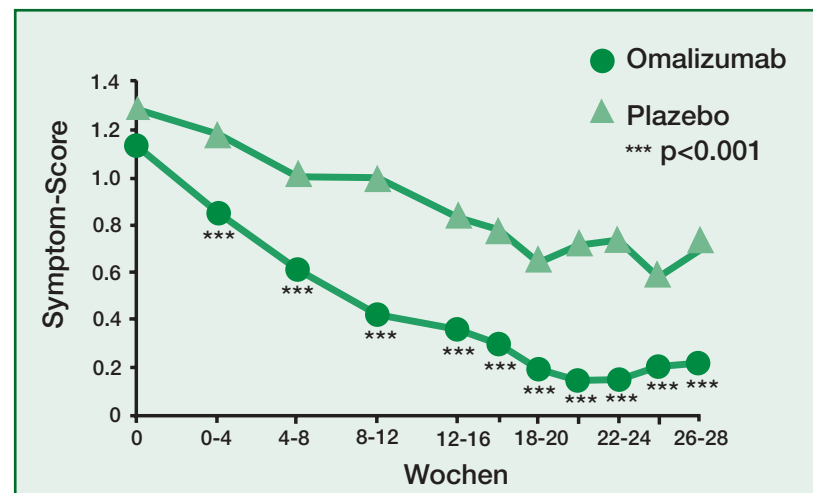
Prof. Dr. Beda Stadler

toren auf den Effektorzellen anlagern und besitzen deshalb nicht mehr die biologische Aktivität der IgE-Antikörper. Obschon das biologisch aktive, freie IgE weitgehend verschwindet, nimmt die Totalkonzentration von IgE im Serum (freies IgE und Immunkomplexe) während der Omalizumab-Behandlung vorerst zu. Allmählich werden die Immunkomplexe von Leukozyten und vom retikuloendothelialen System an Rezeptoren gebunden und aus der Zirkulation entfernt.

Die Omalizumab-Behandlung zieht aber nicht nur freie IgE-Antikörper aus dem Verkehr, sondern bewirkt darüber

hinaus eine Abnahme der Rezeptordichte auf Basophilen im Blut (Down-Regulierung).

Ist es aber zulässig, IgE-Antikörper kurzerhand zu entfernen? Werden sie denn nicht zur Abwehr von Parasiten ge-



Verminderung nächtlicher Asthmasymptome bei Jugendlichen und Erwachsenen. Wochen 0-16: Behandlung mit konstanter inhalativer Steroiddosis und Omalizumab. Wochen 16-28: Reduktion der inhalativen Steroiddosis. Weiterhin Omalizumab.

braucht? Prof. Stadler berichtete über Tierversuche, die belegen, dass keine negativen Auswir-

kungen auf die Eliminierung von Parasiten (z. B. *Schistosoma mansoni*) zu befürchten sind.

Immunkomplexe und Rezeptordichte

Schon unmittelbar nach einer einzigen intravenösen Injektion von Omalizumab sinkt der Serumspiegel der freien IgE-Antikörper sehr stark ab, um mehr als 95%. Zum grössten Teil ist das im Serum vorhandene IgE jetzt in Immunkomplexen versteckt. Die Immunkomplexe können sich nicht an IgE-Rezep-

Antikörper-Therapie des allergischen Asthmas

Erfolgreich bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen



Prof. Dr. Richard Kraemer

LAUSANNE – Mit Hilfe der Anti-IgE-Therapie könnte es gelingen, bei Kindern mit Atopie die Krankheitsentwicklung schon frühzeitig günstig zu beeinflussen. Ob diese Hoffnungen berechtigt sind, wird eine Studie zeigen, die jetzt im Rahmen des Berner Allergie-Präventions-Programms läuft, berichtete Professor Dr. Richard Kraemer, Medizinische Universitäts-Kinderklinik, Inselspital Bern. Bereits jetzt ist klar, dass die Asthmabehandlung mit Omalizumab bei Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren wirksam und gut verträglich ist.

Dies ergab eine multizentrische, randomisierte, placebo-kontrollierte Doppelblindstudie, die während sieben Monaten mit 334 Kindern durchgeführt wurde. Die Kinder litten zumeist an mittelschwerem allergischen Asthma und benötigten inhalative Steroide. Zusätzlich zu den täglichen Steroidinhalationen erhielten die Kinder während 16 Wochen subkutane Injektionen von Omalizumab oder Placebo (Add-on Phase). Anschliessend wurde die inhalative Steroiddosis alle zwei Wochen um 25% reduziert, bis die niedrigste, zur Asthmakontrolle noch ausreichende Dosis erreicht

war. Während dieser zwölfwöchigen Steroid-Reduktionsphase wurde die Omalizumab-Behandlung fortgesetzt.

Inhalative Steroide unter Omalizumab

In der Omalizumab-Gruppe konnte die Steroiddosis signifikant stärker reduziert werden als in der Placebogruppe. Bei 55% der Kinder, die Omalizumab erhielten, konnte das inhalative Steroid ganz abgesetzt werden, signifikant häufiger als in der Placebogruppe (39%). Als Nebenwirkung der Omalizumab-Therapie wurde bei sieben Kindern (in 3,1%, in der Placebogruppe in 0,9%) eine leichte Urtikaria festgestellt, die spontan oder unter Antihistaminika wieder verschwand.

Auch im Rahmen von zwei gleich angelegten, multizentrischen, randomisierten, placebo-kontrollierten Doppelblindstudien mit 525 bzw. 546 jugendlichen und erwachsenen Asthmapatienten (Alter: 12 bis 76 Jahre) erwies sich Omalizumab als gut wirksam. Durch die subkutanen Omalizumab-Injektionen gelang es, die Dosis der inhalativen Steroide in den zwei Studien um 75% bzw. 83,3% zu reduzieren, ohne dass sich die Asthmasymptome verschlechterten (siehe Grafik).

Raffinierter mausmenschlicher Antikörper

Der neuartige Antikörper wurde mit Hilfe von Mäusen ent-

wickelt. Die Maus steuert aber nur einen geringfügigen Anteil zum Anti-IgE-Antikörper bei. Molekularbiologisch wurde dieser Anteil von lediglich 5% mit menschlichem IgG verknüpft. So entstand ein Immunglobulin mit 95% menschlichem Proteinanteil. Der sehr geringe Anteil an Fremdprotein hat in den bisherigen Studien keine Immunantwort gegen den Anti-IgE-Antikörper ausgelöst. Auch wurden keine Immunkomplex-Erkrankungen festgestellt.

Omalizumab besetzt genau diejenige Stelle des „IgE-Molekülfusses“, die für die Bindung am hochaffinen IgE-Rezeptor der Mastzellen und Basophilen (FcεR1) zuständig ist. Die Bindung von IgE-Antikörpern an die Zellen wird also blockiert. Deshalb können Allergene die Zellen nun nicht mehr aktivieren, und Allergie-Mediatoren können nicht mehr freigesetzt werden. Die Gewebsmastzellen büsen ihre Reaktionsfähigkeit auf das Allergen nicht sofort ein. Bei saisonaler, allergischer Rhinitis reicht es, zwei Wochen vor Saisonbeginn mit der Behandlung zu beginnen. Bei perennialem, allergischen Asthma kann es 8 Wochen dauern, bis sich die Wirkung der Anti-IgE-Therapie bemerkbar macht.

Anti-IgE-Therapie

Für welche Patienten geeignet?

- Omalizumab eignet sich nur zur Behandlung von Patienten mit erhöhtem Serum-IgE-Spiegel (Total-IgE 30 bis 700 IU/ml).
- Aufgrund einer genauen Untersuchung muss feststehen, dass der Patient an allergischem Asthma oder an saisonaler allergischer Rhinitis leidet.
- Omalizumab eignet sich gut zur Behandlung eines allergischen Asthmas, das zusätzlich von einer allergischen Rhinitis und Konjunktivitis begleitet wird.
- Omalizumab stellt eine gute Behandlungsmöglichkeit dar, wenn bei der Asthmatherapie Schwierigkeiten auftauchen, z. B. wenn ein Patient inhalative Steroide ablehnt oder ungenügend auf die konventionelle Behandlung anspricht.
- Aufgrund des IgE-Ausgangswertes und des Körpergewichts wird die Omalizumab-Dosis und die Injektionsfrequenz festgelegt:
Bei allergischem Asthma 150 bis 300 mg alle 4 Wochen oder 225 bis 375 mg alle 2 Wochen.
Bei allergischer Rhinitis 300 mg alle 3 bis 4 Wochen.
- Die subkutanen Injektionen werden vom Arzt verabreicht. Anaphylaktische Reaktionen sind nicht zu befürchten, weil der Anti-IgE-Antikörper, Omalizumab das IgE auf der Mastzelle nicht cross-linken kann, sondern sich nur an den konstanten Teil des IgE-Moleküls bindet.
- Omalizumab wird voraussichtlich im Verlauf dieses Jahres in der Schweiz erhältlich sein.

Idee und Konzeption:
INTER MEDICAL, Urs Graf-Strasse 8,
Postfach 368, 4020 Basel
Information: Novartis Pharma Schweiz AG
Redaktion: Alfred Lienhard, Winfried Powollik
Layout: Patrik Brunner
Produktion: Patricia Stachniss
© Nachdruck – auch auszugsweise – nur mit
schriftlicher Genehmigung des Verlages.