C. Kroegel
A. Reißig
M. Henzgen

Therapeutische Dosis von Omalizumab = 20 × [IgE]: Stimmt die Gleichung oder ist genug zu wenig?

Therapeutic Dose of Omalizumab = 20 × [IgE]: Is the Equation Correct or is Enough too Little?

Die physiologische Rolle des Immunglobulin E umfasst den Schutz von Schleimhautoberflächen des Körpers durch die unmittelbare Einleitung einer lokalen Abwehrreaktion gegen bestimmte infektiöse Partikel, wie z. B. Parasiten. Seine pathophysiologische Rolle erstreckt sich dagegen auf die Vermittlung der allergischen Sofortreaktion bei entsprechend prädisponierten Individuen [1]. Bei allergischen Erkrankungen wird für das jeweilige Allergen spezifisches IgE durch differenzierte Plasmazellen gebildet und freigesetzt. Allerdings zirkuliert nur ein kleiner Teil des synthetisierten IgE's im Blut. Der größte Teil ist im Gewebe an Mastzellen und andere Zellen gebunden. Das zellgebundene IgE fungiert gewissermaßen als „Brücke" zwischen Allergen und Zelle, an das sich das eindringende Allergen anlagert. Dieser Prozess induziert eine Aktivierung von Mastzellen oder anderen IgE-tragenden Zellen und löst über die Sekretion präformierter sowie neu-generierter Mediatoren die Symptome der allergischen Erkrankung aus [2].

Im Jahr 1992 wurde erstmals ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Anti-IgE-Antikörper (rhuMAb-E25) geklont. Er besteht zu 95 % aus einem humanen Immunglobulin-G-Gerüst, auf das ein komplementärer Anti-IgE-Antikörper der Maus (MAEF) fusioniert wurde [1,3]. Dieser „Humanisierungs"-Prozess stellt sicher, dass der murine Anteil des Anti-IgE-Antikörpers vom menschlichen Immunsystem akzeptiert wird.

Der Wirkmechanismus von rhuMAb-E25 (Omalizumab) beruht auf der Reduktion des freien Serum-IgE's durch die Bildung von relativ kleinen, biologisch inaktiven IgE/Anti-IgE-Komplexen [3,4]. Dabei interagiert der Antikörper mit dem Abschnitt des IgE-Moleküls, der die Bindung mit dem hochaffinen IgE-Rezeptor (FcεRI) auf Mastzellen und Basophilen vermittelt, so dass das IgE nicht mehr an die Zelle anhaften kann [5]. Auf diese Weise wird die Allergen-vermittelte Zellaktivierung mit Freisetzung von Entzündungsmediatoren unterbunden. Der im molaren Überschuss angebotene Antikörper bildet mit freien IgE-Molekülen trimere Immunglobulin/Anti-Immunglobulin-Komplexe mit einem Molekulargewicht von etwa 500 kDa. Sie akkumulieren weder in der Niere noch binden sie Komplement und wirken deshalb nicht pathogen [6].

Die vorliegenden Daten zeigen [7], dass die Behandlung mit Omalizumab innerhalb der ersten Stunde zu einer Reduktion des freien IgE-Spiegels im Serum um 84 – 99 % führt. Im Gegensatz zum freien IgE steigt das Gesamt-IgE, das neben freiem IgE auch IgE/Anti-IgE-Komplexe erfasst, an [8]. Die durchschnittliche Halbwertszeit von Omalizumab beträgt 19 – 22 Tage, was durch die verzögerte Entfernung des IgG1-Gerüstes durch hepatische sinusoidale Endothelzellen des retikoendothelialen Systems erklärt wird [6]. Aufgrund der langen Halbwertszeit ist eine Gabe von Omalizumab in Intervallen von 2 – 4 Wochen erforderlich.

Omalizumab wurde in der Zwischenzeit in verschiedenen klinischen Studien im Hinblick auf seine Verträglichkeit und Wirksamkeit bei allergischer Rhinitis und allergischem Asthma bronchiale untersucht [1,9]. Dabei hängt die klinische Wirkung von Omalizumab vom Ausmaß der Abnahme des freien IgE's ab. Eine klinische Wirkung wird erreicht, wenn die Konzentration des freien IgE's bis unter 50 ng/mL (20,8 IU/mL) abfällt. Unterhalb einer Dosis von 12 ng/mL lässt sich keine zusätzliche klinische Wirkung mehr erkennen [9]. Um eine Reduktion dieser Größenordnung zu erreichen, muss Omalizumab in einem molaren Überschuss von 15 bis 20 : 1, bezogen auf den Ausgangs-IgE-Spie-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

Institutsangaben
Pneumologie & Allergologie/Immunologie, Medizinische Klinik I, Friedrich-Schiller-Universität, Jena

Korrespondenzadresse
Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Claus Kroegel · Pneumologie & Allergologie/Immunologie · Medizinische Klinik I, Friedrich-Schiller-Universität · Erlanger Allee 101 · 07740 Jena · E-mail: claus.kroegel@med.uni-jena.de

Bibliografie
Pneumologie 2004; 58: 543–545 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s.2004-818481
ISSN 0934-8387

gel, verabreicht werden. Zusätzlich ist bei der Ermittlung der individuellen therapeutischen Dosis vor Beginn der Therapie das Körpergewicht zu berücksichtigen. Dann kann es aber endlich losgehen.

Doch halt! Stimmt die Gleichung denn überhaupt? Haben wir nicht etwas vergessen? Oder haben wir uns gar verrechnet? Könnte sich die IgE-Konzentration denn nicht saisonal oder im Verlauf der allergischen Erkrankung über Jahre ändern? Und wie verhält es sich mit der Beziehung zwischen der IgE-Konzentration im Serum und der im Gewebe? Bildet der IgE-Spiegel die Situation im Gewebe denn überhaupt korrekt ab?

Wenn die individuelle IgE-Konzentration im Blut nach Einleitung der Behandlung mit rhuMAb-E25 im Laufe eines Jahres, z. B. während der Pollensaison, ansteigt, besteht dann die Gefahr, dass die ursprünglich ermittelte Dosis des Anti-IgE-Antikörpers nicht mehr ausreicht und der zentrale IgE-assoziierte Pathomechanismus allergischer Erkrankungen nicht mehr vollständig unterbunden wird? Oder führt gar eine Abnahme der IgE-Produktion zu einer „Überbehandlung"? Im ersten Falle würde die Effektivität der Therapie allmählich nachlassen. Im zuletzt genannten Fall würden höhere Kosten entstehen als nötig.

Die jetzt von Beeh u. Mitarb. vorgelegte Originalarbeit in diesem Heft [10] greift erstmals diesen Aspekt der Omalizumab-Behandlung auf und untersucht, ob die Schwankungen des IgE-Spiegels während der Pollensaison eine Anpassung der erforderlichen Dosis des Anti-IgE-Antikörpers notwendig machen. Die Untersuchung stützt sich auf 17 Patienten mit saisonaler allergischer Rhinitis und/oder saisonalem Asthma, bei denen die Konzentration des Gesamt-IgE's und des spezifischen IgE's (Lieschgras) sowohl prä-saisonal als auch mindestens 4 Wochen nach Beginn der Pollenbelastung gemessen wurde. Die „theoretisch" erforderliche Dosis des IgE-Antikörpers wurde auf der Basis des prä-saisonalen IgE-Spiegels errechnet. Die Ergebnisse der Untersuchung bestätigen zunächst die anderer Studien [11 – 14], wonach sowohl die Konzentration des Gesamt-IgE's als auch des spezifischen IgE's während des saisonalen Pollenfluges bei nahezu allen Patienten ansteigt. Nach der empfohlenen Berechnungsanleitung blieb diese Zunahme allerdings bei der Mehrzahl der Patienten ohne Relevanz für die zu applizierende Omalizumab-Dosis. In zwei Fällen (12 %) war jedoch die Vermehrung des Serum-IgE's so ausgeprägt, dass eine Dosiskorrektur nach den Dosierungsrichtlinien erforderlich gewesen wäre.

Welche Bedeutung hat die Beobachtung von Beeh u. Mitarb. für die klinische Praxis? Zunächst legen die Ergebnisse der Untersuchung nahe, dass der Verlauf der Anti-IgE-Therapie konsequent beobachtet werden muss. Darüber hinaus zeigt die Studie, dass unter der Behandlung eine Dosisanpassung erforderlich werden kann. Sollte also eine bisher befriedigend eingestellte Omalizumab-Behandlung ihre Wirksamkeit verlieren und sollten die Symptome zunehmen, muss das bei diesen Patienten nicht unbedingt an einem interkurierenden Infekt liegen. Vielmehr sollte auch an eine Variation der IgE-Produktion mit einer dann inadäquaten rhuMAb-E25-Dosis gedacht werden. In Anbetracht der Tatsache, dass unter Omalizumab ausschließlich die Konzentration des freien IgE's von Bedeutung ist, die von den herkömmlichen Nachweismethoden nicht erfasst wird, unterstreicht die Arbeit schließlich, dass für diese Therapie die Entwicklung neuer Assays sinnvoll ist.

Aber da steht noch eine andere Frage im Raum. Ist denn der IgE-Spiegel im Serum überhaupt zur Erfassung der vollständigen IgE-Blockade geeignet, wie das Studien zur Dosierungsstrategie [9] nahelegen? Denn jeder wird der Auffassung zustimmen, dass das Serum-IgE nur ein vergleichsweise indirektes Abbild des lokalen Entzündungsprozesses im nasalen oder bronchialen Gewebe darstellt. So finden sich Hinweise dafür, dass die Exposition gegenüber Allergenen zunächst im primären Manifestationsorgan stattfindet und sich erst mit erheblicher Verzögerung auch im Serum abbildet. So nimmt das spezifische IgE in der nasalen Mukosa bereits innerhalb der ersten Wochen der Pollensaison, und noch vor dem maximalen Pollenflug, zu [15]. Dagegen zeigt sich ein Anstieg der IgE-Konzentration im Serum erst gegen Ende der Pollensaison. Die enge Beziehung zwischen muköser IgE-Konzentration und der Allergenexposition [15, 21] legt die Frage nahe, ob sich ein anderer Parameter vielleicht besser für die Kontrolle der Omalizumab-Therapie eignen könnte.

Und noch ein weiterer Aspekt ist in diesem Zusammenhang zu nennen. Bis zum Einsetzen der klinischen Wirkung von Omalizumab vergehen mehrere Wochen [16, 17]. So profitieren von der Therapie nach 4 und 12 Wochen nur 61 % bzw. 87 % der Patienten [17]. Erst nach 16 Wochen lässt sich eine Wirkung bei allen Allergikern beobachten. Auch die Hauttestreaktion auf Provokation mit spezifischem Allergen ändert sich erst nach 1 – 2 Monaten [18]. Der Wirkbeginn von Omalizumab braucht also einen gewissen Vorlauf! Die für den verzögerten Wirkungseintritt verantwortlichen Mechanismen sind nicht bekannt, dürften jedoch mit der Beeinflussung verschiedener Komponenten der Entzündungskaskade sowie dem Lebenszyklus der IgE-besetzten Zellen im Zusammenhang stehen [1, 7, 19, 20]. Es wird daher eine minimale Dauer von 12 Wochen empfohlen, bevor die klinische Wirksamkeit von Omalizumab erstmals beurteilt werden sollte [9]. Bezogen auf die jetzt vorgelegte Untersuchung von Beeh u. Mitarb. bedeutet das zunächst, dass die Bestimmung des IgE's „mindestens 4 Wochen nach Beginn der Gräserpollensaison" möglicherweise zu früh war. Im Hinblick auf die klinische Bedeutung einer saisonalen IgE-Erhöhung im Serum muss ferner die Frage erlaubt sein, ob nach Ermittlung eines unverhältnismäßigen IgE-Anstiegs durch eine Anpassung der Anti-IgE-Dosis im gleichen Jahr überhaupt noch ein ausreichender therapeutischer Effekt zu erwarten ist. In der Mehrzahl der Fälle lautet die Antwort vermutlich „Nein"! Aus diesem Grund wäre in diesem Fall eine abwartende Haltung durchaus zu akzeptieren und den Symptomen mit herkömmlichen Anti-Allergika zu begegnen. Diese individuellen „Erfahrungen" sollten allerdings durchaus bei der Therapieplanung kommender Jahre berücksichtigt werden.

Und noch ein allerletzter Aspekt sollte nicht unerwähnt bleiben. rhuMAb-E25 hat über die Elimination des IgE's als Brücke zwischen Allergen und Zelle auf der distalen Effektorebene der Entzündung hinaus möglicherweise auch Einfluss auf zentrale Prozesse der allergischen Immunreaktion. So nimmt die Zahl der IgE-Rezeptoren nicht nur auf Blut- und Gewebebasophilen [7, 16], sondern auch auf den Antigen-präsentierenden dentritischen Zellen (DCs) ab [19]. Diese Zellen spielen eine zentrale Rolle bei der Orchestrierung des adaptiven Immunmusters nach An-

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

tigenkontakt, wobei IgE-besetzte DCs die Antigenpräsentation von allergenspezifischen T-Zellen vermitteln („Antigenfokussierung"). Die Reduktion der FcεRI-Dichte auf DCs unter Omalizumab-Therapie könnte über die Modulation der allergenspezifischen T-Zellaktivierung die Entwicklung des allergischen Erkrankung zugrunde liegenden Th2-Immunmusters hemmen. Es wäre also durchaus denkbar, dass eine mögliche immunmodulatorische Wirkung des Omalizumabs den saisonalen IgE-Anstieg verhindert. In diesem Fall wäre eine Anpassung der Omalizumab-Dosis nach oben gar nicht mehr erforderlich. Vielleicht könnte dann sogar eher eine Reduktion der Dosis möglich werden.

Der voraussichtlich im kommenden Jahr zugelassene monoklonale Anti-IgE-Antikörper Omalizumab verspricht eine neue, wirksame Therapieoption für die Behandlung allergischer Erkrankungen, wie der allergischen Rhinitis und des allergischen Asthmas [20,22]. In diesem Sinne haben die Ergebnisse der Arbeit von Beeh u. Mitarb. unmittelbare klinische Relevanz und erlauben einen Einblick in die Durchführung einer Anti-IgE-basierenden Therapie mit Omalizumab. Die Ergebnisse weisen auf die Bedeutung engmaschiger Kontrollen dieser Patienten hin. Welche Konsequenzen sich aber tatsächlich ergeben, wenn die nach den Empfehlungen des Herstellers prä-saisonal gewählte IgE-Dosis im Laufe des Jahres nicht mehr ausreicht, muss im Einzelfall geprüft werden und hängt vermutlich vom Zeitpunkt des Nachweises relativ zur Pollensaison ab. In den kommenden Jahren werden die Erfahrungen im Umgang mit diesem Medikament die Frage beantworten helfen, ob die (15-) 20-fache Dosis des Serumgesamt-IgE's in allen Fällen stimmt, ausreicht oder nicht.

Literatur

[1] Kroegel C. Asthma bronchiale. Pathogenetische Grundlagen, Diagnostik und Therapie, 2. überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart, New York: Thieme, 2002

[2] Kroegel C, Foerster M, Workalemahu G et al. Grundlagen der asthmatischen Entzündung. Z ärztl Fortbild Qualitätssich 2001; 95: 677 – 683

[3] Presta L, Lahr S, Shields R et al. Humanization of an antibody directed against Immunoglobulin E. J Immunol 1993; 151: 2623 – 2632

[4] Banyash M, Kerhy M, Eshar Z. Anti-IgE monoclonal antibodies directed at the Fcε-receptor binding site. Mol Immunol 1988; 25: 705 – 711

[5] Coyle AJ, Wagner K, Bertrand C et al. Central role of immunoglobulin (Ig) E in the induction of lung eosinophil infiltration and Th2 cell cytikine production: inhibition by a non-anaphylactogenic anti-IgE antibody. J Exp Med 1996; 183: 1303 – 1310

[6] Fox JA, Hotaling TE, Struble C et al. Tissue distribution and complex formation with IgE of an anti-IgE antibody after intravenous administration in cynomolgus monkeys. J Pharmacol Exp Ther 1996; 279: 1000 – 1008

[7] MacGlashan Jr DW, Bochner B, Adelman D et al. Down-regulation of FcεRI expression on human basophils during anti-IgE antibody therapy. J Immunol 1997; 158: 1438 – 1445

[8] Corne J, Djukanovic R, Thomas L et al. The effect of intravenous administration of a chimeric anti-IgE antibody on serum IgE levels in atopic subjects: efficacy, safety, and pharmacokinetics. J Clin Invest 1997; 99: 879 – 887

[9] Hochhaus G, Brookman L, Fox H et al. Pharmacodynamics of omalizumab: implications for optimised dosing strategies and clinical efficacy in the treatment of allergic asthma. Curr Med Res Opin. 2003; 19: 491 – 498

[10] Beeh KM, Beier J, Buhl R. Saisonale Schwankungen des Serum-IgE-Spiegels und deren mögliche Bedeutung für die Berechnung der therapeutischen Dosis von Omalizumab (rhuMab-E25, anti-IgE). Pneumologie 2004; 58: 546 – 551

[11] Hayashi M, Ohashi Y, Tanaka A et al. Suppression of seasonal increase in serum interleukin-5 is linked to the clinical efficacy of immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. Acta Otolaryngol Suppl 1998; 538: 133 – 142

[12] Masamoto T, Ohashi Y, Nakai Y. Specific immunoglobulin E, interleukin-4, and soluble vascular cell adhesion molecule-1 in sera in patients with seasonal allergic rhinitis. Ann Otol Rhinol Laryngol 1999; 108: 169 – 176

[13] Ohashi Y, Tanaka A, Kakinoki Y et al. Serum level of soluble interleukin-2 receptor in patients with seasonal allergic rhinitis. Scand J Immunol 1997; 45: 315 – 321

[14] Deuschl H. Immunoglobulins in nasal secretion with special reference to IgE. II. Seasonal studies of Timothy-specific IgE-antibody in patients with allergic rhinitis. Int Arch Allergy Appl Immunol 1976; 52: 376 – 383

[15] Marcucci F, Sensi LG, Migali E et al. Eosinophil cationic protein and specific IgE in serum and nasal mucosa of patients with grass-pollen-allergic rhinitis and asthma. Allergy 2001; 56: 231 – 236

[16] Lin H, Boesel KM, Griffith DT et al. Omalizumab rapidly decreases nasal allergic response and FceRI on basophils. J Allergy Clin Immunol 2004; 113: 297 – 302

[17] Wenzel S, Bousquet J, Freeman P et al. Factors predictive of response to omalizumab therapy in patients with moderate-to-severe allergic asthma. J Allergy Clin Immunol 2002; 109: A458

[18] Casale TB, Bernstein IL, Busse WW et al. Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 1997; 100: 110 – 121

[19] Prussin C, Griffith DT, Boesel KM et al. Omalizumab treatment downregulates dendritic cell FcepsilonRI expression. J Allergy Clin Immunol 2003; 112: 1147 – 1154

[20] Kroegel C, Mock B, Reißig A et al. Antikörper bei allergischen Erkrankungen. Selektive Hemmung IgE-vermittelter Reaktionen durch humanisierte Anti-IgE-Antikörper. Arzneimittelth 2002; 20: 226 – 237

[21] Lodrup-Carlsen KC, Halvorsen R, Ahlstedt S et al. Eosinophil cationic protein and tidal flow volume loops in children 0 – 2 years of age. Eur Respir J 1995; 8: 1148 – 1154

[22] Walker S, Monteil M, Phelan K et al. Anti-IgE for chronic asthma. Cochrane Database Syst Rev 2003; (3): CD003559

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.