

# Omalizumab (Xolair®)

## Neue Hoffnung für austherapierte Asthmatiker?

**Abstract:** Recently, Omalizumab was introduced in the German market. Omalizumab is the first humanized monoclonal antibody binding to human IgE and thus represents a new therapeutic principle. The antibody interrupts the pathogenesis of allergic reactions such as bronchoconstriction at an early stage. Clinical trials with patients having severe persistent asthma that was not properly controlled by standard pharmacotherapy showed significant beneficial effects of an add-on therapy with omalizumab such as a reduction of asthma exacerbations, life-threatening asthma attacks and the need for glucocorticoids and an improved quality of life as well. However, the occurrence of severe hypersensitivity reactions, the potential exacerbation of solid tumors and the theoretic possibility of thrombocytopenia reduce the therapeutic value of omalizumab so that the approval was restricted to the treatment of severe persistent allergic asthma. Thus, omalizumab is a new and expensive therapeutic option in the treatment of severe persistent allergic asthma that requires a careful and strict evaluation of its indication (Apothekenmagazin 2006;24(04):80-81).

**Abstrakt:** Vor kurzem wurde in Deutschland Omalizumab (Xolair®) zugelassen. Omalizumab ist der erste humanisierte monoklonale Antikörper, der an menschliches IgE bindet, und stellt daher ein neues Therapieprinzip dar. Der Antikörper unterbricht das allergische Krankheitsgeschehen bereits zu einem frühen Zeitpunkt der Pathogenese. Die klinischen Daten einer Zusatztherapie mit Omalizumab bei Patienten mit schwerem persistierendem Asthma sprechen für eine moderate Verbesserung ihres Zustandes. So konnten in diesem Patientenkollektiv eine Reduktion der Exazerbation des Asthmas einschließlich lebensgefährlicher Asthmaanfälle sowie des Kortikoidverbrauchs und eine Verbesserung der Lebensqualität erreicht werden. Therapierisiken wie schwer wiegende Überempfindlichkeitsreaktionen und die Möglichkeit des vermehrten Auftretens von Thrombozytopenien und soliden Tumoren schränken den therapeutischen Wert soweit ein, dass Omalizumab ausschließlich als Zusatztherapie bei schwerem persistierendem allergischem Asthma eingesetzt werden darf. Omalizumab ist damit eine neue und auch sehr teure Option für Patienten mit unzureichend therapierbarem schwerem persistierendem allergischem Asthma, die einer sehr strengen Indikationsstellung bedarf (Apothekenmagazin 2006;24(04):80-81).

Ende 2005 wurde nach mehrjähriger Verzögerung der Arzneistoff Omalizumab zugelassen. Omalizumab ist der erste therapeutisch verwendete monoklonale Anti-IgE-Antikörper, und stellt daher ein neues Therapieprinzip dar. Der Wirkstoff „wird als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren) mit schwerem persistierendem allergischem Asthma angewendet, die einen positiven Hauttest oder *in vitro* Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und sowohl eine reduzierte Lungenfunktion (FEV<sub>1</sub> < 80 %) haben als auch unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und trotz täglicher Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden inhalativen Beta<sub>2</sub>-Agonisten mehrfach dokumentierte, schwere Asthma-Exazerbationen hatten. Die Behandlung mit Xolair

sollte nur bei Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen von einem IgE-vermittelten Asthma ausgegangen werden kann“ (1).

### Pathogenese der asthmatischen Erkrankung

Asthma ist eine chronische entzündliche Erkrankung der Atemwege, die durch die typische expiratorische Stenoseatmung zu den bekannten Symptomen wie Atemnot, Husten und Atemgeräuschen führt. Man unterscheidet allergisches und nichtallergisches Asthma. Das nicht-allergische Asthma wird durch Virusinfektionen oder unspezifische Reize wie Anstrengung, Klima oder psychische Faktoren ausgelöst. Das allergische Asthma ist auf eine Hypersensitivität des Immunsystems zurückzuführen, die in einer allergischen Reaktion vom Typ I mit einer erhöhten IgE-Antikörper-Antwort auf verschiedene Umweltantigene mündet. Hierzu gehören vor allem saisonal blühende Gräser und Bäume oder ganzjährig auftretende Antigene wie Schimmelpilze, der Kot der Hausstaubmilbe und Tierhaare.

Die sezernierten IgE-Antikörper binden hochspezifisch an Rezeptoren auf basophilen Granulozyten im Blut und im Gewebe (Mastzellen) und bringen nach Vernetzung über das korrespondierende Antigen die allergische Reaktion in Gang. Diese ist gekennzeichnet durch Ausschüttung von proinflammatorischen Faktoren wie Histaminen, Leukotrienen, Prostaglandinen und Zytokinen. Somit kommt es zur charakteristischen Hyperreagibilität der Atmungsorgane, die schließlich in einem Bronchospasmus resultiert. Die Schwere einer Asthmaerkrankung wird vor allem an der Rate der Exazerbationen trotz Medikation bestimmt, da diese den wichtigsten klinischen Parameter im Verlauf der Erkrankung definiert, der direkt die Lebensqualität des Patienten bestimmt.

### Konventionelle Therapie des Asthmas

Asthma wird nach aktuell gültigen Leitlinien (2) gemäß einem vierstufigen Therapieplan behandelt (Tabelle 1).

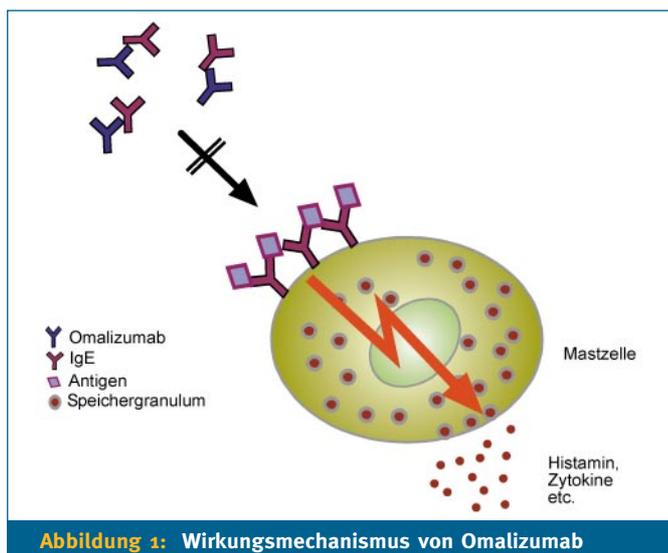


Abbildung 1: Wirkungsmechanismus von Omalizumab

**Stufe 1: Intermittierendes Asthma**

**Bedarfstherapie:** inhalatives, rasch wirksames Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetikum

**Dauertherapie:** keine

**Stufe 2: Geringgradig persistierendes Asthma**

**Bedarfstherapie:** wie Stufe 1

**Dauertherapie:** inhalatives Kortikosteroid (ICS) in niedriger Dosis

**Stufe 3: Mittelgradig persistierendes Asthma**

**Bedarfstherapie:** wie Stufe 1

**Dauertherapie:** ICS in niedriger bis mittlerer Dosis plus inhalatives, langwirksames Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetikum (ggf. als feste Kombination);

Als Alternative zusätzliche Optionen:

- ICS in hoher Dosis
- Montelukast
- retardiertes Theophyllin
- retardiertes orales Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetikum

**Stufe 4: Schwergradig persistierendes Asthma**

**Bedarfstherapie:** wie Stufe 1

**Dauertherapie:** ICS in hoher Dosis plus inhalatives, langwirksames Beta<sub>2</sub>-Sympathomimetikum (ggf. als feste Kombination) und ein oder mehrere der zusätzlichen Optionen:

- retardiertes Theophyllin
- systemische Kortikosteroide (intermittierend oder dauerhaft) in der niedrigsten noch effektiven Dosis.

**Tabelle 1: Die 4 Stufen der Asthmatherapie**

Einigen Patienten der Stufe 4 kann eine Hyposensibilisierung helfen. Diese ist allerdings nur möglich, wenn das die Anfälle auslösende Antigen bestimmt werden kann. Leider sind viele Patienten in Stufe 4 bereits multi-allergisch, was eine Hyposensibilisierung erschwert. Omalizumab bietet für Patienten mit schwerem persistierendem Asthma, also Patienten der Stufe 4, eine neue therapeutische Option.

**Wirkungsmechanismus**

Eine allergische Reaktion beginnt mit dem Andocken des Fc-Teils von IgE-Antikörpern an ihren Rezeptor FcεRI auf basophilen Granulozyten und Mastzellen (Abb.1). Eine darauf folgende Vernetzung der immobilisierenden Antikörper durch das komplementäre Antigen führt schließlich zur Degranulation der Effektorzellen, die in der Folge mit Histamin und Zytokinen eine allergische Reaktion in Gang setzen. Omalizumab greift bereits früh in dieses Geschehen ein, indem es an den Fc-Teil der IgE-Antikörper bindet, was ein Andocken an den Rezeptor verhindert.

**Klinische Wirkung**

Omalizumab ist als 150 mg Dosierung im Handel und wird subkutan appliziert. Die Dosierung wird anhand des Gewichtes und des Gesamt-IgE-Spiegels vor Behandlungsbeginn ermittelt und liegt zwischen 75 mg und 375 mg alle 2-4 Wochen (1). Eine Wirkung von Omalizumab bei der Indikation „schlecht kontrollierbares schweres persistierendes Asthma“ wird durch verschiedene Zulassungsstudien belegt, in denen die Häufigkeit schwerer Exazerbationen des Asthmas signifikant gesenkt werden konnte. Nach einer Adjustierung der Randomisierung zeigt sich in der INNOVATE-Studie eine Reduktion von bis zu 26% an Asthma-Exazerbationen, die eine systemische Glucokortikoidtherapie erfordern (primärer Endpunkt). Desweiteren ergibt sich eine Halbierung der generellen Asthma-Exazerbationsrate und eine signifikante Verringerung der Hospitalisierungen (3). Eine weitere Studie (4) zeigt für eine klinisch relevante Asthmaexazerbation eine Risikoreduktion von 61%. Die mögliche Dosisreduktion von inhalativen Kortikosteroiden wurde in weiteren Studien untersucht (5)(6). Durch zusätzliche Gabe von Omalizumab konnte die Dosis der eingesetzten inhalativen Glucokortikoide reduziert und die Anzahl von Asthmaexazerbationen pro Patient verringert werden.

**Sicherheit und Verträglichkeit**

Im Vergleich mit Placebo traten in der Verumgruppe Reaktionen an der Injektionsstelle, Urtikaria/Exantheme, gastrointestinale Störungen und

Sinusitis häufiger auf (7). Im Jahr 2002 sollte Omalizumab zunächst für saisonale allergische Rhinitis und Asthmapatienten jeder Alterstufe zugelassen werden. Aufgrund einer in der präklinischen Phase aufgetretenen dosis- und altersabhängigen Thrombozytopenie bei jungen Affen, die allerdings beim Menschen nie aufgetreten ist, beantragte der Hersteller Novartis schließlich nur die Zulassung für schlecht kontrollierbares schweres persistierendes Asthma (7).

Desweiteren wurde unter Omalizumab im Vergleich zur Placebogruppe ein Anstieg maligner Erkrankungen, vor allem solider Tumoren festgestellt (0,5% vs. 0,18%). Ein kausaler Zusammenhang ist prinzipiell möglich, scheint aber aufgrund der relativ kurzen Expositionsdauer eher unwahrscheinlich. Zudem traten Krebserkrankungen im klinischen Studienprogramm insgesamt nicht häufiger auf als in der Gesamtbevölkerung. Dennoch erfordert allein dieses schwer wiegende potentielle Therapierisiko eine sehr kritische Indikationsstellung.

Wie bei jeder Anwendung eines gentechnisch hergestellten Antikörpers ist vor allem bei Erstapplikation die Möglichkeit einer schweren Überempfindlichkeitsreaktion bis zum anaphylaktischen Schock zu beachten. So sollten Notfallmedikamente zum raschen Eingreifen zur Verfügung stehen und die Therapie durch einen Facharzt mit pneumologisch-allergologischer Erfahrung erfolgen, der auch die Indikationsstellung übernehmen sollte. (8)

**Kosten**

Die Therapie mit Omalizumab (Xolair®) zusätzlich zur konventionellen Asthmatherapie verursacht erhebliche monatliche Mehrkosten von ca. 2900 Euro pro Patient (9). In diesem Zusammenhang ist zu erwähnen, dass als kleinste Dosierung nur die 150 mg Dosis im Handel ist, so dass bei einigen Patienten die Hälfte verworfen werden muss.

**Zusammenfassung**

Statistisch signifikante Unterschiede in einigen, aber nicht allen Studien zeigen, dass Patienten mit schlecht kontrollierbarem schwerem persistierendem Asthma von einer Zusatzbehandlung mit Omalizumab symptomatisch profitieren können. In diesem Patientenkollektiv konnte durch Omalizumab eine Reduktion der Exazerbation des Asthmas erreicht werden. Zusätzlich konnte die Lebensqualität verbessert und die Häufigkeit lebensgefährlicher Asthmaanfälle verringert werden. Dem gegenüber stehen die mit jeder Antikörpertherapie einhergehende Möglichkeit eines anaphylaktischen Schocks, die bisher ungeklärte Zunahme an Neoplasien sowie die zumindest theoretische Gefahr einer Thrombozytopenie. Schließlich führt die Gabe von Omalizumab zu einer deutlichen Verteuerung der Therapie.

- 1 Novartis: Fachinformation XOLAIR Stand September 2005
- 2 Nationale Versorgungsleitlinie Asthma der Bundesärztekammer, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, Kassenärztliche Bundesvereinigung
- 3 INNOVATE Studie, HUMBERT M et al. Allergy 2005;60:309-16
- 4 AYRES JG et al. Allergy 2004 ;59 :701-8
- 5 HOLLGATE ST et al. Clin Exp Allergy 2004 ; 34 :632-8
- 6 BUSSE W et al. J Allergy Clin Immunol 2001 ; 108 :184-90
- 7 EMA : Europäischer Zulassungsbericht (EPAR) XOLAIR 25.10.2005 <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/xolair/xolair.htm>
- 8 Ärztezeitung 19.10.2005 Antikörper erweitert bald die Asthmatherapie
- 9 Arzneitelegramm 2006; Jg. 37, Nr.1

**Der Autor****Herr Apotheker Sören Twarock,**

geboren 1978 in Köln, Schulabschluss 1997 in Köln. Pharmaziestudium 1998-2002 in Düsseldorf.

Praktisches Jahr in der öffentlichen Apotheke und im Institut für Pharmakologie des Universitätsklinikums Köln. Seit 2004 Promotion unter der Leitung von Prof. Jens Fischer am Institut für Pharmakologie und Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Düsseldorf. Ab April 2004 Weiterbildung zum Fachapotheker für Arzneimittelinformation. Seit Januar 2005 Promotionsstipendium der Düsseldorf Entrepreneurs Foundation.

