

# Therapiemonitoring von Omalizumab im Kindes- und Jugendalter

J.O. Steiß<sup>1</sup>, A. Schmidt<sup>1</sup>, H. Lindemann<sup>1</sup>, S. Rudloff<sup>1</sup>, A. Staatz<sup>2</sup>, P. Strohn<sup>2</sup>, G. Becher<sup>3</sup>, L. Nährlich<sup>1</sup> und K.P. Zimmer<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, Justus-Liebig-Universität Gießen, <sup>2</sup>BioTeZ Berlin-Buch GmbH, <sup>3</sup>BecherConsult GmbH Berlin

## Schlüsselwörter

Anti-IgE – Asthma – Immunoglobulin E – Omalizumab-Therapie – Therapiemonitoring

## Key words

anti-IgE – asthma – immunoglobulin E – omalizumab therapy – therapeutic monitoring

## Therapiemonitoring von Omalizumab im Kindes- und Jugendalter

**Hintergrund:** Omalizumab wird erfolgreich als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Kindern ab 6 Jahren mit schwerem persistierendem allergischen Asthma eingesetzt. Dosierung und Häufigkeit der Applikation von Omalizumab richten sich nach dem Gesamt-IgE im Serum und dem Körpergewicht vor Therapiebeginn. Da bei den meisten kommerziellen IgE-Assays sowohl freies als auch an Omalizumab gebundenes IgE gemessen wird, kommt es zu einem angeblichen Anstieg des Gesamt-IgE im Verlauf der Therapie. Diese allgemein akzeptierte Feststellung soll überprüft werden. **Methodik:** Wir berichten von 10 Patienten im Alter von 8 – 17 Jahren, bei denen wir wegen eines schweren allergischen Asthma bronchiale eine Therapie mit Omalizumab einleiteten. Das Asthma war teilweise kombiniert mit einer ausgeprägten Rhinokonjunktivitis, Erdnussallergie, Insektengiftallergie oder atopischen Dermatitis. Im Abstand von 3 – 6 Monaten wurde vor jeder Omalizumab-Injektion das Gesamt-IgE im Serum bestimmt (Sandwich-Immunoassay ADVIA Centaur). **Ergebnisse:** Sechs Monate nach Therapiebeginn mit Omalizumab war bei allen Patienten ein deutlicher Abfall der Gesamt-IgE-Konzentration im Vergleich zum Therapiebeginn nachweisbar ( $p < 0,003$ ). Bei allen Patienten zeigte sich eine sehr gute Verträglichkeit von Omalizumab sowie eine Reduktion der Häufigkeit der Asthmaexazerbationen, der Notfallbehandlungen und der Dosis der inhalativen Glukokortikoide sowie eine Verbesserung des PEF. Alle Kinder und Jugendlichen berichten von einer deutlich gebesserten Lebensqualität. **Schlussfolgerungen:** Der in der Literatur beschriebene Anstieg der Gesamt-IgE-Konzentrationen nach Omalizumab konnte nicht bestätigt werden. Die Wertigkeit des Gesamt-IgE im Serum als Verlaufsparemeter sollte durch kontrollierte Studien zur Sensitivität und Spezifität der jeweiligen Assays untersucht werden. Damit gera-

de im Kindes- und Jugendalter die angemessene Dosis von Omalizumab appliziert wird, erscheint die Etablierung eines Verlaufsparemers (freies IgE und/oder Gesamt-IgE) zur Steuerung der Therapie dringend erforderlich. Patienten mit einer Omalizumab-Therapie müssen engmaschig ärztlich betreut werden.

## Monitoring of omalizumab therapy in children and adolescents

**Background:** Omalizumab is a successfully implemented supplementary therapy for improving asthma control in children aged 6 years and older with severe persistent allergic asthma. The dosage of omalizumab depends on body weight and IgE level, yet no parameter has been established to guide dosage changes during therapy. Clinical studies in patients with allergic asthma or allergic rhinitis revealed a clinically relevant improvement by using omalizumab leading to concentrations of free serum IgE reported to be lower than 50 ng/ml. Therefore, only the question concerning the concentrations of free IgE used in a therapy with omalizumab is regarded of clinical importance, while total IgE (free and omalizumab-bound IgE) increases during treatment. **Patients and methods:** Ten patients, 8 to 17 years of age, received therapy with omalizumab due to severe allergic asthma. In addition, the patients had pronounced rhinoconjunctivitis, food allergy, insect sting allergy, and/or neurodermitis. The total IgE in the serum was measured in the patients 3 – 6 months before each omalizumab injection as a potential progress parameter (Sandwich-Immunoassay ADVIA Centaur). **Results:** Six months after beginning of the therapy with omalizumab, a significant decrease of the total IgE concentration was found, in comparison to the baseline values ( $p < 0.003$ ). In all patients the tolerability of omalizumab was very good: there was a reduction in the frequency of the asthma exac-

Manuskript-Eingang  
Received for publication  
25. März 2010

Peer-reviewed

Manuskript-Annahme  
Accepted for publication  
28. Juli 2010

erbertions and rescue medications. All patients reported a clearly improved quality of life. **Conclusions:** A general increase in IgE was not observed in any of the children we treated with omalizumab. Apart from the development of routine assays to determine free serum IgE levels, the significance of the total serum IgE as a suitable control of an omalizumab therapy should be further investigated in controlled studies with regard to sensitivity and specificity. In order to only administer the lowest necessary dose of omalizumab especially in children and adolescents, the establishment of laboratory parameters (free IgE and/or total IgE) to adequately monitor the therapy is urgently needed. Patients undergoing an omalizumab therapy require medical supervision at close intervals.

## Einleitung

Die Häufigkeit von schwerem Asthma bronchiale im Kindes- und Jugendalter ist in den letzten Jahrzehnten gestiegen. Allein in Deutschland sind etwa 400.000 Kinder betroffen; das sind etwa 10% der Asthmakranken. Bei wenigstens 70% der Kinder liegt das Manifestationsalter vor dem 5. Lebensjahr. Rund 70% der asthmakranken Kinder haben eine allergische Genese. Viele dieser Kinder sind nach wie vor unzureichend therapiert [2, 6, 21].

Seit 2005 steht in Deutschland als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Patienten mit schwerem persistierendem allergischen Asthma der humanisierte Antikörper Omalizumab zur Verfügung. Omalizumab ist ein monoklonaler Anti-IgE-Antikörper, der an zirkulierende IgE-Moleküle bindet und die Exprimierung des hochaffinen IgE-Rezeptors (Fc RI) auf Mastzellen, basophilen Granulozyten und anderen immunologischen Effektorzellen unterdrückt [8, 12]. Dosierung und Häufigkeit der Applikation richten sich nach dem Gesamt-IgE im Serum vor Therapiebeginn und nach dem Körpergewicht (Tab. 1a, b). Die Gesamt-IgE-Konzentration scheint nach Omalizumab-Gabe erhöht zu sein, da in diesem Wert sowohl das freie IgE als auch das an Omalizumab gebundene IgE enthalten ist [9]. Zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs bei Patienten mit einer Omalizumab-Therapie sind bis jetzt ausschließlich die Reduktion der Asthmasym-

ptome und die verbesserte Asthmakontrolle von Bedeutung. Zwar belegen Daten von Studien, dass sowohl die Omalizumab-Konzentration als auch die Konzentration des freien IgE im Serum mit Änderungen klinischer Parameter unter Therapie korrelieren, trotzdem gibt es bis jetzt keine routinefähige Nachweismethode zur Bestimmung des freien IgE im Serum zur Steuerung der Therapie mit Anti-IgE [14, 19].

## Patienten und Methodik

Wir berichten von 10 Patienten im Alter von 8 – 17 Jahren, bei denen wir wegen eines schweren allergischen Asthma bronchiale, zum Teil kombiniert mit einer ausgeprägten Rhinokonjunktivitis (n = 8), Erdnussallergie (n = 2), Insektengiftallergie (n = 1) und/oder atopischen Dermatitis (n = 4), uns zu einer Omalizumab-Therapie entschlossen (Tab. 2). Die Patienten hatten vor Therapiebeginn eine Dauertherapie mit hochdosierten inhalativen Steroiden (400 g Budesonid-Äquivalent bzw. 200 g Fluticason) oder in Kombination mit einem langwirksamen Betamimetikum (LABA) und/oder Leukotrienantagonisten (LTRA) oder einer Therapie mit systemischen Steroiden innerhalb der letzten 3 Monate vor Therapiebeginn. Alle Patienten wurden aufgrund von erhöhten Gesamt-IgE-Werten, die zum Teil außerhalb der seinerzeit gültigen Dosierungsempfehlungen lagen (n = 7), bzw. wegen des Alters von < 12 Jahren (n = 4) nach entsprechender Aufklärung und Einwilligung der Eltern behandelt. Im Anschluss daran wurde bei den Patienten in Abständen von 3 – 6 Monaten vor einer Omalizumab-Injektion das Gesamt-IgE im Serum bestimmt (ADVIA Centaur Sandwich-Immunoassay). Die Einschätzung des Therapieerfolgs wurde mittels folgender Parameter durchgeführt: Gesamtbeurteilung der Therapie durch den Arzt unter Berücksichtigung von Patientenangaben, PEF (Peak-Expiratory Flow) und Häufigkeit von Exazerbationen.

## Ergebnisse

Sechs Monate nach Therapiebeginn mit Omalizumab war bei 9 von 10 Patienten ein deutlicher Abfall der Gesamt-IgE-Konzen-

IgE-Basiswert (I.E./ml)	Körpergewicht (kg)											
	> 20 – 25	> 25 – 30	> 30 – 40	> 40 – 50	> 50 – 60	> 60 – 70	> 70 – 80	> 80 – 90	> 90 – 125	> 125 – 150		
≥ 30–100	75	75	75	150	150	150	150	150	300	300		
> 100–200	150	150	150	300	300	300	300	300	VERABREICHUNG ALLE 2 WOCHEN SIEHE Tab. 1b			
> 200–300	150	150	225	300	300							
> 300–400	225	225	300									
> 400–500	225	300										
> 500–600	300	300										
> 600–700	300											

Tab. 1a. Dosierung von Omalizumab alle 4 Wochen (Milligramm pro Dosis), entsprechend dem Gesamt-IgE im Serum vor Therapiebeginn und dem Körpergewicht.

IgE-Basiswert (I.E./ml)	Körpergewicht (kg)									
	>20–25	>25–30	>30–40	>40–50	>50–60	>60–70	>70–80	>80–90	>90–125	>125–150
≥ 30–100	VERABREICHUNG ALLE 4 WOCHEN SIEHE Tab. 1a									
> 100–200									225	300
> 200–300						225	225	225	300	375
> 300–400				225	225	225	300	300	450	525
> 400–500			225	225	300	300	375	375	525	600
> 500–600		225	300	300	375	450	450	600		
> 600–700	225	225	300	375	450	450	525			
> 700–800	225	225	300	375	450	450	525	600		
> 800–900	225	225	300	375	450	525	600			
> 900–1000	225	300	375	450	525	600				
> 1000–1100	225	300	375	450	600					
> 1100–1200	300	300	450	525	600	NICHT VERABREICHEN – Daten für eine Dosierungsempfehlung sind nicht verfügbar				
> 1200–1300	300	375	450	525						
> 1300–1500	300	375	525	600						

Tab. 1b. Dosierung von Omalizumab alle 2 Wochen (Milligramm pro Dosis).

tration nachweisbar. Bei einem Patienten trat dieser Abfall erst ab dem 9. Behandlungsmonat auf. Die Reduktion der Gesamt-IgE-Konzentration ging mit der von den Patienten berichteten klinischen Besserung einher. Die mittlere Konzentration betrug vor Therapiebeginn  $1.372,8 \pm 845,1$  IU/ml, nach 6 Monaten  $481,6 \pm 281,6$  IU/ml ( $p < 0,003$ ) (Abb. 1). Auch im weiteren Verlauf bestätigte sich der Trend der Gesamt-IgE-Reduktion unter der Therapie mit Omalizumab ( $p < 0,01$ ) (Abb. 1). Ein Anstieg des Gesamt-IgE konnte bei keinem Patienten dokumentiert werden. 2 – 3 Jahre nach Therapiebeginn waren zum Teil

normwertige Gesamt-IgE-Werte im Serum nachweisbar (Tab. 1) (Abb. 1). Bei allen Patienten zeigte sich eine sehr gute Verträglichkeit von Omalizumab sowie eine Reduktion der Häufigkeit der Asthmaexazerbationen (Tab. 2), der Notfallbehandlungen und der Dosis der inhalativen Glukokortikoide. Im Rahmen der Lungenfunktionsdiagnostik war eine Verbesserung des PEF (expiratorischer Spitzenfluss) nach 6 Monaten Omalizumab-Therapie nachweisbar ( $5,1$  l/s  $\pm 1,7$  vor Therapie,  $5,7$  l/s  $\pm 1,3$  nach Therapie,  $p < 0,02$ ) (Abb. 2). In Bezug auf die Komorbiditäten gab es Unterschiede: Die Patienten mit einer Erdnussallergie vertrugen unter der Anti-IgE-Therapie Schokolade mit geringem Nussanteil problemlos. Im Hinblick auf die Neurodermitis waren die Ergebnisse unter Omalizumab weniger beeindruckend; bei 2 der 4 Patienten war eine erfreuliche Besserung des Hautbefunds nachweisbar, während bei den anderen 2 Patienten keine Besserung der atopischen Dermatitis zu verzeichnen war. Alle Kinder und Jugendlichen berichten von einer deutlich gebesserten Lebensqualität und Leistungsfähigkeit. Dies äußerte sich vor allem in einer Zunahme der sportlichen Aktivität, der Reduktion von krankheitsbedingten Schulfehltagen sowie der fehlenden Notwendigkeit von Krankenhausaufenthalten bei den Patienten. Im Behandlungsverlauf mit Omalizumab konnte auf systemische Steroide verzichtet werden, ohne dass eine Verschlechterung der Asthmasituation eintrat.

## Diskussion

Omalizumab wird als Zusatztherapie zur verbesserten Asthmakontrolle bei Patienten mit schwerem persistierendem allergischen Asthma bronchiale eingesetzt, die einen positiven Hauttest oder In-vitro-Reaktivität gegen ein ganzjährig auftretendes Aeroallergen zeigen und unter häufigen Symptomen während des Tages oder nächtlichem Erwachen leiden und trotz Therapie mit hoch dosierten inhalativen Kortikosteroiden und einem lang wirkenden  $\beta_2$ -Agonisten Exazerbationen hatten. Die Therapie ist seit 2009 bei Kindern bereits ab 6 Jahren und seit Kurzem bis zu einem Gesamt-IgE-Wert im Serum von 1.500 IE mit einer Höchstdosierung von 1.200 mg pro Monat zugelassen. Allerdings wird in zahlrei-

Tab. 2. Patienten mit Omalizumab-Therapie.

Nr.	Alter/ Geschl.	Diagnose	Dosis (mg) alle 2 – 4 Wo.	IgE (IU/ml) vor Therapie	IgE Ther. 6 Mo.	IgE Ther. 12 Mo.	IgE Ther. 24 Mo.	IgE Ther. 36 Mo.	Exazer- bation/ Jahr vor Ther.	Exazer- bation/ Jahr nach 12 Mo.
1	14 m	Asthma IV Rhinokonjunktivitis	750/4 W	982,0	481,6	339,8			5	0
2	13 m	Asthma IV Rhinokonjunktivitis, Neurodermitis	600/4 W	2.575,0	719,3				0,1 mg/ kg KG Steroid als Dauer- therapie	0
3	17 f	Asthma IV	600/4 W	2.023,0	338,6				5	3
4	8 f	Asthma III – IV	150/4 W	179,2	75,3				3 – 4	0
5	11 f	Asthma III – IV Rhinokonjunktivitis, Neurodermitis, NMA	300/2 W	1.896,0	1.086,0	873,9		615,8	3 – 4	0
6	11 f	Asthma IV Rhinokonjunktivitis, Insektengiftallergie, Neurodermitis, NMA	300/2 W	754,1	358,5	337,0	138,7	89,6	5 – 6	0
7	15 m	Asthma III – IV Rhinokonjunktivitis	450/2 W	2.210,0	500,8	321,4			2 – 3	1
8	12 f	Asthma IV Rhinokonjunktivitis, Neurodermitis	300/2 W	1.741,0	566,0	541,8	495,0		3 – 4	1
9	10 m	Asthma III – IV Rhinokonjunktivitis, polyvalente Sensibilisierung	300/2 W	1.204,0	496,4	368,6			4	1
10	13 m	Asthma III – IV Rhinokonjunktivitis, polyvalente Sensibilisierung	300/2 W	164,6	193,1	115,8			4	0

chen Fallberichten auch von einer Wirksamkeit von Omalizumab bei Patienten mit noch höheren IgE-Spiegeln berichtet [15, 16, 25]. Omalizumab hat sich im Kindesalter in verschiedenen Studien als sicher und gut verträglich erwiesen [4]. In der aktuellen randomisierten, doppelblinden, plazebokontrollierten Mehrzentrenzulassungsstudie bei Kindern von 6 bis < 12 Jahren war eine Reduktion von Exazerbationen bei 31% der Patienten unter Omalizumab nachweisbar ( $p < 0,007$ ). Von unerwünschten Ereignissen, die vermutlich

im Zusammenhang mit der Therapie standen, wurde zu 6,9% in der Omalizumab-Gruppe und zu 8,8% in der Plazebogruppe berichtet. Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren Cephalgien, Erythem, Reaktionen an der Injektionsstelle, Urtikaria sowie Übelkeit und Tremor [17]. Das Sicherheitsprofil von Omalizumab bei Kindern entspricht somit den Erfahrungen bei anderen Altersgruppen [13, 20].

Anti-IgE führt dosisabhängig rasch zu einer Senkung der Konzentration des freien IgE

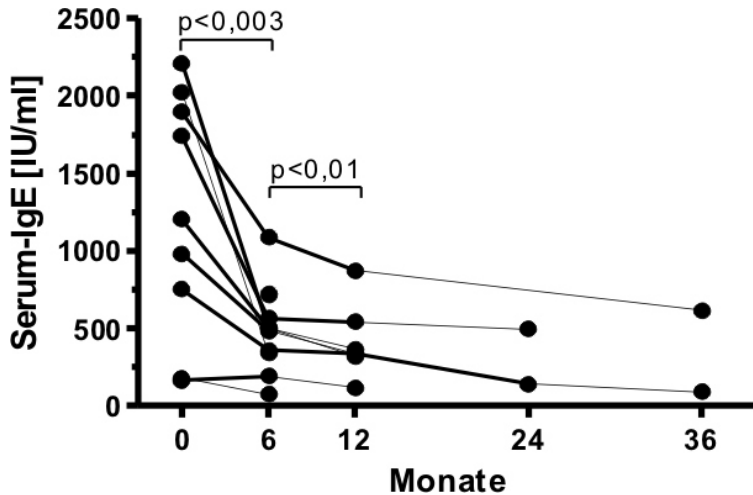


Abb. 1. Gesamt-IgE im Verlauf der Therapie bei 10 Kindern mit schwerem Asthma bronchiale.

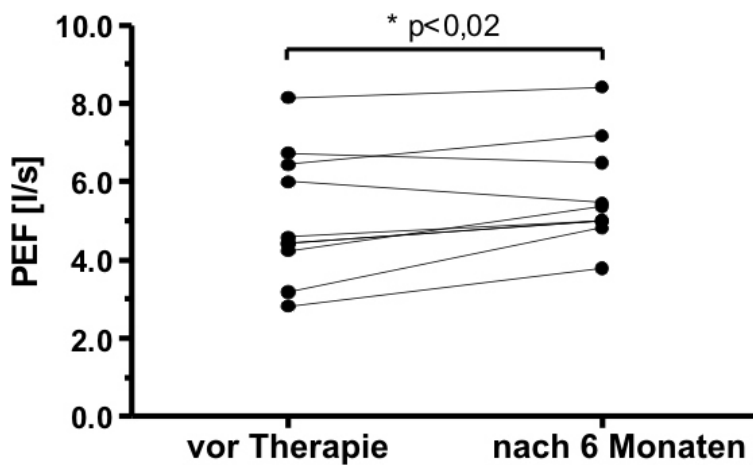


Abb. 2. PEF (l/s) vor und 6 Monate nach Therapiebeginn mit Omalizumab bei 10 Kindern mit schwerem Asthma bronchiale.

im Serum und erreicht im Mittel nach 7 – 8 Tagen die höchste Konzentration im Serum [7, 11]. In klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass eine relevante Besserung durch Omalizumab ab einem freien Serum-IgE-Spiegel 50 ng/ml eintritt [1, 5]. Trotz dieses Effekts wird in der Literatur ein Anstieg des Gesamt-IgE im Serum beschrieben, der sich aus der Summe von freiem IgE und IgE-haltigen Immunkomplexen zusammensetzt. Nachgewiesen wurde ein Anstieg von Gesamt-IgE in der viel zitierten Studie von Hamilton und Mitarbeitern [9] bei insgesamt 12 Patienten mittels ImmunoCAP 250 (Pharmacia, Kalamazoo, MI). Als Begründung wird die Elimination

von komplexiertem IgE mit einer Halbwertszeit von etwa 2 Wochen über das retikuloendotheliale System der Leber vermutet. Außerdem scheinen die meisten kommerziellen Assays humanes IgE an einem anderen Epitop zu binden als Omalizumab. Somit wird sowohl freies als auch komplexiertes, das heißt an Omalizumab gebundenes IgE, mitgemessen [3]. Neben objektiven Parametern wie Lungenfunktion, Lebensqualität und Symptomtagebüchern wurde auch die globale Einschätzung des Therapieerfolgs durch den Arzt als Therapiemonitoring einbezogen. Dabei wurde festgestellt, dass Patienten, die von den Ärzten als “Responder” eingestuft wurden, hinsichtlich objektiver Zielkriterien gegenüber “Non-Respondern” stärkere Verbesserungen aufwiesen [4]. Daraus wurde geschlossen, dass die subjektive Einschätzung einer Therapie mit Omalizumab durch den Arzt aktuell das zuverlässigste Instrument zum Monitoring darstellt.

Die Dosierung von Omalizumab erfolgt nach einer Dosisvorgabe, die sich am Körpergewicht des Patienten und am Gesamt-IgE-Spiegel orientiert. Obwohl in zahlreichen Studien für große Patientengruppen trotz dieser sehr grob erscheinenden Dosisvorgabe die Effizienz der Therapie mit Anti-IgE gut dokumentiert ist, zeigen Einzelfälle eine Divergenz hinsichtlich der Wirkung von Omalizumab [26]. Es wird vermutet, dass die Wirkung von der Verfügbarkeit freier IgE-Antikörper im Serum abhängig ist. Mit der Reduktion der freien IgE-Spiegel im Serum ist eine verminderte Expression von Fc RI-Rezeptoren auf Mastzellen und basophilen Granulozyten assoziiert. Daher werden von verschiedenen Gruppen Anstrengungen unternommen, freies IgE unter der Therapie mit Omalizumab zu quantifizieren, um somit eine Feinabstimmung der Anti-IgE-Therapie für den individuellen Patienten zu erzielen.

Bei allen unseren Patienten zeigte sich die klinische Wirksamkeit in einer Reduktion von Frequenz und Schwere der Exazerbationen, von Vorstellungen in der Notfallambulanz, von Klinikaufhalten sowie in einer Verbesserung der Asthmakontrolle verbunden mit einem Zugewinn an Lebensqualität. Bei der Beurteilung von Lungenfunktionsparametern im Kindesalter muss berücksichtigt werden, dass Erwachsenenkriterien der speziellen Gegebenheit im Kindesalter häufig

nicht gerecht werden, ein Teil der Kinder mit einem schweren Asthma hat eine nach Werten noch "normale" Lungenfunktion in Ruhe. So kann eine klinisch eindeutige und behandlungsbedürftige Obstruktion auch bei nach gängigen Kriterien "normalen" Lungenfunktionswerten mit  $FEV_1 > 80\%$  und  $MEF_{50} > 65\%$  vorliegen. Auch der PEF scheint als Verlaufsparemeter einer Omalizumab-Therapie nur bedingt geeignet.

Den in der Literatur beschriebenen Anstieg von Gesamt-IgE unter Omalizumab konnten wir jedoch bei keinem der von uns behandelnden Kinder nachweisen [22]. Im Gegenteil: Es wurde teilweise eine Reduktion in Normbereiche erzielt. Auch andere Autoren berichten in Kasuistiken von einem Abfall des Gesamt-IgE unter einer Omalizumab-Therapie [27]. Der bei unserer Untersuchung verwendete ADVIA-Centaur-Gesamt-IgE-Test ist ein an zwei Stellen ansetzender Sandwich-Immunoassay unter Anwendung der direkten Chemilumineszenz-Technologie, bei dem jeweils konstante Mengen zweier Antikörper auf IgE eingesetzt werden. Der erste Antikörper, im Lite-Reagenz, ist ein mit Acidiniumester markierter Ziege-anti-Human-IgE-Antikörper. Der zweite Antikörper, in der Solid-Phase, ist ein Maus-anti-Human-IgE-Antikörper, der kovalent an paramagnetische Partikel gebunden ist. Zwischen der Menge an Gesamt-IgE in der Patientenprobe und den vom System gemessenen relativen Lichteinheiten besteht eine direkte proportionale Beziehung. Wir vermuten, dass bei dem hier vorgestellten ADVIA-Centaur-Assay die Bindung von humanem IgE am gleichen Epitop erfolgt wie Omalizumab.

Diese klinische Beobachtung der Reduktion des Gesamt-IgE wird durch Untersuchungen von Lowe et al. unterstützt [18]. Mithilfe eines direkten Bindungsmodells, das sowohl die Dissoziationskonstanten als auch kinetische Parameter für Omalizumab, IgE und Omalizumab-IgE-Komplexe umfasste, konnten die Autoren bei 1.682 Patienten mit allergischem Asthma oder Rhinitis aus den Daten von vier klinischen Omalizumab-Studien berechnen, dass Omalizumab langfristig die IgE-Produktion auf eine normale Rate von Nicht-Atopikern senken kann. Omalizumab kann somit bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem atopischen Asthma die IgE-Produktion normalisieren [18]. Be-

reits Hanf et al. berichteten 2007 von einem Rückgang der IgE-Sekretion und der zirkulierenden B-Lymphozyten unter Omalizumab [10].

Ausgangspunkt der isolierten Bestimmung des freien IgE beim "Recovery-ELISA" ist das herkömmliche Prinzip eines Sandwich-Immunoassays. Bei dem "Recovery-ELISA", der nach wie vor noch nicht zur Routineanwendung zur Verfügung steht, bestimmt man mithilfe von zwei Antikörpern (sog. Fänger- und Signalantikörper), die gegen Epitope des Antigens gerichtet sind, die Konzentration des Antigens. Ein Antikörperpaar aus Fänger- und Signalantikörper kann man nur dann erzeugen, wenn das Antigen ausreichend groß ist und somit über verschiedene Epitope verfügt. Der Signalantikörper wird im Allgemeinen in "gelabelter" Form verwendet, das heißt es befindet sich ein spezifisches Molekül (Label) am Signalantikörper, das die messbare Nachweisreaktion ermöglicht. Im Unterschied zum klassischen Sandwich-Assay wird beim R-ELISA der Therapieantikörper selbst als Signalantikörper in gelabelter Form eingesetzt bzw. ein markierter Antikörper, der das gleiche Bindungsepitop wie der Therapieantikörper aufweist. Liegt in der Patientenprobe ebenfalls der Therapieantikörper vor, nun ohne Label, bewirkt das eine systemische Verringerung der Wiederfindung des zu bestimmenden Antigens, welche mit der Konzentration des Therapieantikörpers korreliert. Diese Korrelation kann zur Bestimmung der unbekanntenen Konzentrationen des Therapieantikörpers und zur Bestimmung der freien und totalen Antigenkonzentration genutzt werden [23, 24].

Damit gerade im Kindes- und Jugendalter bei langfristiger Therapie ausschließlich die notwendige Dosis von Omalizumab appliziert wird, ist die Entwicklung eines routinefähigen Therapiemonitorings dringend erforderlich. Nach mittlerweile fast 5-jähriger sehr erfolgreicher Therapie mit Omalizumab müssen wir uns fragen, mit welcher Dosis wir die uns anvertrauten Kinder angemessen behandeln können. Der Anstieg von Gesamt-IgE unter einer Omalizumab-Therapie scheint nicht generell zuzutreffen. Eine jahrelange Therapie mit Omalizumab, die sich ausschließlich vor Therapiebeginn am Körpergewicht und dem Gesamt-IgE orientiert, ist

zu einfach und wird den komplexen Wirkungsmechanismen von Omalizumab auf Dauer nicht gerecht. Neben der Entwicklung routinefähiger Methoden zur Bestimmung des freien IgE sollte auch die Wertigkeit des Gesamt-IgE im Serum als Verlaufsparemeter einer Omalizumab-Therapie durch kontrollierte Studien zur Sensitivität und Spezifität der jeweiligen Assays untersucht werden. In jedem Fall müssen Patienten mit einer Omalizumab-Therapie engmaschig ärztlich überwacht werden.

## Erklärung zum Interessenkonflikt

Jens-Oliver Steiß erhielt vom Unternehmen Novartis Kostenerstattungen für die Teilnahme an Kongressen und Honorare für Vorträge auf wissenschaftlichen Konferenzen.

## Literatur

- [1] Adelroth E, Rak S, Haahtela T, Aasand G, Rosenhall L, Zetterstrom O, Byrne A, Champain K, Thirwell J, Cioppa GD, Sandstrom T. Recombinant humanized mAb-E25, an anti-IgE mAb, in birch pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; *206*: 253-259.
- [2] Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai C, Strachan DP, Weiland S, Williams H, and the ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multi-country cross-sectional surveys. *Lancet.* 2006; *368*: 733-743.
- [3] Beeh KM, Beier J. Praktische Aspekte der Anti-IgE-Behandlung: Patientenauswahl und Therapie-Monitoring. *Allergologie.* 2007; *30*: 334-337.
- [4] Bousquet J, Rabe K, Humbert M, Chung KF, Berger W, Fox H, Ayre G, Chen H, Thomas K, Blogg M, Holgate S. Predicting and evaluating response to omalizumab in patients with severe allergic asthma. *Respir Med.* 2007; *101*: 1483-1492.
- [5] Casale TB, Bernstein IL, Busse WW, LaForce CF, Tinkelman DG, Stoltz RR, Dockhorn RJ, Reimann J, Su JQ, Fick RB, Adelman DC. Use of an anti-IgE humanized monoclonal antibody in ragweed-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; *100*: 110-121.
- [6] Chipps BE, Szeffler SJ, Simons FER, Haselkorn T, Mink DR, Deniz Y, Lee JH, and the TENOR Study Group. Demographic and clinical characteristics of children and adolescents with severe or difficult-to-treat asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007; *119*: 1156-1163.
- [7] Genentech Inc. Omalizumab (Xolair<sup>®</sup>) Full Prescribing Information J2. San Francisco: Genentech; 2009, available at [www.gene.com/gene/products/information/immunological/xolair/insert.jsp](http://www.gene.com/gene/products/information/immunological/xolair/insert.jsp).
- [8] Gould HJ, Sutton BJ. IgE in allergy and asthma today. *Nat Rev Immunol.* 2008; *8*: 205-217.
- [9] Hamilton RG, Marcotte GV, Saini SS. Immunological methods for quantifying free and total serum IgE levels in allergy patients receiving omalizumab (Xolair) therapy. *J Immunol Methods.* 2005; *303*: 81-91.
- [10] Hanf G, Brachmann I, Kleine-Tebbe J, Seybold J, Kunkel G, Suttrop N, Noga O. Omalizumab decreased IgE-release and induced changes in cellular immunity in patients with allergic asthma. *Allergy.* 2007; *61*: 1141-1144.
- [11] Hochhaus G, Brookman L, Fox H, Johnson C, Matthews J, Ren S, Deniz Y. 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.
- [12] Hogate S, Casale T, Wenzel S, Bousquet J, Deniz Y, Reisner C. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; *115*: 459-465.
- [13] Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J, Beeh KM, Ramos S, Canonica GW, Hedgecock S, Fox H, Blogg M, Surrey K. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 202 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy.* 2005; *60*: 305-316.
- [14] Humbert M, Lowe P, Ferioli C. Returning asthma symptoms correlate with free IgE upon omalizumab cessation. *Eur Respir J.* 2007; *30* (Suppl 51): 620s-621s, P3639.
- [15] Kwong KY, Jones CA. Improvement of asthma control with omalizumab in 2 obese pediatric asthma patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006; *97*: 288-293.
- [16] Lane JE, Ceyney JM, Lane TN, Kent DE, Cohen DJ. Treatment of recalcitrant atopic dermatitis with omalizumab. *J Am Acad Dermatol.* 2006; *54*: 68-72.
- [17] Lanier B, Bridges T, Kulus M, Taylor AF, Berhane I, Vidaurre CF. Omalizumab for the treatment of exacerbations in children with inadequately controlled allergic (IgE-mediated) asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; *124*: 1210-1216.
- [18] Lowe P, Tannenbaum S, Gautier A, Massanari M, Panahloo Z. Omalizumab (Xolair) may normalize IgE production rate in patients with moderate-to-severe atopic asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2009; *123* (2, Suppl 1): S152.
- [19] Slavin R, Ferioli C, Tannenbaum S. Asthma symptom re-emergence after omalizumab with increasing immunoglobulin-E and decreasing pharmacokinetic concentrations. *Proc Am Thorac Soc.* 2007; *4* (Abstracts Issue): A58.
- [20] Soler M, Matz J, Townley R, Buhl R, O'Brien J, Fox H, Thirlwell J, Gupta N, Della CG. The anti-IgE antibody omalizumab reduces exacerbations and steroid requirement in allergic asthmatics. *Eur Respir J.* 2001; *18*: 254-261.

- [21] *Steiß JO, Lindemann H.* Asthma bronchiale bei Kindern: Ursachen – Zusammenhänge – Prävention. In: Lingner H, Schultz K, Schwartz F-W. Volkskrankheit Asthma/COPD. 1. Auflage. Heidelberg: Springer; 2007, 79-90.
- [22] *Steiß JO, Strohner P, Zimmer KP, Lindemann H.* Reduction of the total IgE level by omalizumab in children and adolescents. *J Asthma.* 2008; *45*: 233-236.
- [23] *Strohner P, Sarrach D, Reich JG, Becher G, Staatz A, Schäfer A, Steiß JO, Häupl T.* The Recovery-ELISA – a novel assay technique for the therapy control of therapeutic antibodies. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; *181*: A5674.
- [24] *Strohner P, Sarrach D, Reich JG, Steiß JO, Häupl T.* The Recovery-ELISA a novel assay technique for the therapy control of therapy antibodies. *J Immunol Meth.* (Publikation in Vorbereitung).
- [25] *van der Ent CK, Hoekstr H, Rijkers GT.* Successful treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis with recombinant anti-IgE antibody. *Thorax.* 2007; *62*: 267-277.
- [26] *Wahn U, Hamelmann E, Stock P.* Immunologisches Monitoring einer Therapie mit Anti-IgE. *Allergologie.* 2007; *30*: 323-325.
- [27] *Yildiz I.* Therapieversuch eines schweren allergischen Asthma bronchiale bei einer heranwachsenden Patientin – außerhalb der aktuellen Indikationsgrenzen mit dem anti-IgE-Antikörper Omalizumab. *Atemw-Lungenkrkh.* 2010; *36*: 64.

PD Dr. med. J.-O. Steiß  
Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin  
Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH  
Pädiatrische Pneumologie und Allergologie  
Justus-Liebig-Universität  
Feulgenstraße 12  
D-35385 Gießen  
e-mail:  
Jens-Oliver.Steiss@paediat.med.uni-giessen.de