

Behandlung der chronischen Urtikaria

Update zur Omalizumabtherapie

Mit Omalizumab (Xolair®) steht eine wichtige zusätzliche Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung, wenn die chronische spontane Urtikaria mit H1-Antihistaminika nicht kontrolliert werden kann. Im Unterschied zur Asthma-therapie ist die Wirkung von Omalizumab bei der Urtikariatherapie rasch zu erwarten, in der Regel innerhalb von 4 Wochen. Manche Patienten werden sogar schon nach 1 Tag symptomfrei.

Das derzeit gültige Krankheitskonzept postuliert, dass Patienten mit chronischer Urtikaria eine erhöhte Mastzellreaktivität mit erhöhter Freisetzungsbereitschaft beziehungsweise erniedrigter Schwelle für die Mastzelldegranulation aufweisen, so Prof. Dr. Barbara Ballmer-Weber, Allergiestation, Dermatologische Klinik, Universitätsspital Zürich, an den 5. Zürcher Dermatologischen Fortbildungstagen 2015. Beispielsweise bei Einnahme eines nichtsteroidalen Entzündungshemmers (NSAID) kann die Schwelle schnell überschritten und ein starker Urtikariashub ausgelöst werden. Zur fluktuierenden Krankheitsaktivität können auch andere Trigger beitragen, zum Beispiel Infektionen, Stress und histaminreiche Nahrungsmittel. Die bisherige Schätzung, dass nach 1 Jahr 80 Prozent der Patienten mit chronischer Urtikaria wieder quaddelfrei seien, entpuppt sich als zu optimistische Annahme zur Prognose, denn aufgrund neuer Daten sind nach 3 Jahren nur 54 Prozent und nach 5 Jahren nur 68 Prozent quaddelfrei.

Weshalb wirkt Omalizumab bei chronischer Urtikaria?

Bei Omalizumab handelt es sich um einen humanisierten, monoklonalen IgG-Antikörper, der selektiv an freies, nicht an Mastzellen andockendes IgE bindet

und biologisch inaktive Komplexe (Trimere, Hexamere) bildet. Weil IgE dadurch aus dem Verkehr gezogen wird und nicht mehr an Mastzellen andocken kann, werden die hochaffinen IgE-Rezeptoren herunterreguliert. Obschon der Wirkmechanismus von Omalizumab bei der chronischen spontanen Urtikaria bisher noch nicht definitiv geklärt werden konnte, gibt es plausible Erklärungsansätze, die in einem aktuellen Übersichtsartikel diskutiert werden (1). Wahrscheinlich sind die Hautmastzellen bei Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria nicht von vornherein abnorm (1). Man geht vielmehr davon aus, dass sie durch intrinsische Einflussfaktoren aus ihrer Umgebung zunehmend empfindlicher, instabiler gemacht werden und aktiviert werden. Die konventionelle, durch ein Allergen hervorgerufene Vernetzung (cross-linking) von IgE, das an den hochaffinen IgE-Rezeptor gebunden ist, spielt bei der chronischen spontanen Urtikaria kaum eine Rolle. Gemäss einem neuen Konzept ist es aber möglich, dass eine monomere IgE-Bindung an den hochaffinen IgE-Rezeptor in Abwesenheit eines Allergens und ohne Vernetzung die Mastzelle aktiviert und ihre Freisetzungsbereitschaft erhöht, ohne direkt die Degranulation auszulösen. Durch diesen Mechanismus kann auch die Proliferation, die Lebensdauer und die Syntheseleistung der Mastzellen (inflammatorische Mediatoren, Zytokine) gesteigert werden. Dieser Wirkmechanismus könnte den Effekt von Omalizumab bei der chronischen Urtikaria teilweise erklären, denn Omalizumab zieht freies, monomeres IgE aus dem Verkehr. Ausserdem spielen Autoreaktivität und Autoallergie bei der chronischen spontanen Urtikaria wahrscheinlich eine wesentlich grössere Rolle als bisher angenommen wurde (1). Es können autoreaktive IgG-Autoantikörper vorhanden sein, die gegen den hochaffinen IgE-Rezeptor, gegen IgE oder gegen beides gerichtet sind und die Mastzellen aktivieren. Omalizumab kann sich bei Patienten mit autoreaktiven IgG-Antikörpern günstig auswirken, weil die



Abbildung: Urtikaria

(Foto: Archiv)

Behandlung für weniger IgE an den hochaffinen IgE-Rezeptoren und für die Downregulation der Rezeptoren sorgt. Die Zielstrukturen der IgG-Autoantikörper verschwinden dadurch weitgehend. Es gibt auch Patienten, die autoallergische IgE-Antikörper gegen Autoantigene wie Thyroperoxidase (TPO) oder DNA bilden. Bei autoallergischen Patienten beruht die therapeutische Wirkung offenbar darauf, dass Omalizumab die Bindung von IgE an die Rezeptoren auf der Mastzelle hemmt, die Rezeptoren herunterreguliert und durch Immunkomplexbildung die Autoantigene wie TPO oder DNA abfängt.

Omalizumab bringt die Krankheit rasch unter Kontrolle

In den 5 bisher veröffentlichten, plazebokontrollierten Studien zur Omalizumabtherapie bei chronischer Urtikaria bilde der UAS7 (Urtikaria-Aktivitäts-Score über 7 Tage) den primären Endpunkt, berichtete die Referentin. Es handelt sich dabei um einen Fragebogen, auf dem die Patienten über einen Zeitraum von 4 Wochen täglich die Intensität des Juckreizes und die Anzahl der Quaddeln der vergangenen 24 Stunden protokollieren (von 0 bis 3: kein, geringer, mässiger, schwerer Juckreiz bzw. keine, 1 bis 19, 20 bis 50, über 50 Quaddeln). Der Tagesscore beträgt maximal 6, und der Wochenscore (UAS7) beträgt maximal 42. Bei einer Reduktion des UAS7 um 10 Punkte kann von einer klinisch signifikanten Verbesserung der Krankheitsaktivität ausgegangen werden. Die chronische spontane Urtikaria gilt bei einem UAS7 von 1 bis 6 als gut kontrolliert, bei 7 bis 15 als leicht, bei 16 bis 27 als mittelschwer und bei 28 bis 42 als schwer. UAS7-Fragebögen können bei Novartis Pharma Schweiz AG bezogen werden.

In den 3 Pivotalstudien erreichte die 12-wöchige Behandlung mit 300 mg Omalizumab alle 4 Wochen bei mehr als der Hälfte der Patienten eine gute Krankheitskontrolle (UAS7 $\leq$ 6): bei 51,9% in ASTERIA I, bei 65,8% in ASTERIA II, bei 52,4% in GLACIAL (mit Plazebo bei 11,3% bzw. 19,0% bzw. 12,0%). Eine retrospektive Untersuchung analysierte ausserdem die Therapieergebnisse bei 51 Patienten mit chronischer Urtikaria, die in der Urtikariaklinik der Charité-Universitätsmedizin, Berlin, ausserhalb von klinischen Studien mit Omalizumab behandelt worden waren (2). Bei 20 Patienten handelte es sich um eine chronische spontane Form, bei 21 um eine chronische induzierbare Form und bei 10 um eine kombinierte Form. Auf die Behandlung sprachen 83 Prozent der Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria und 70 Prozent der Patienten mit chronischer induzierbarer Urtikaria komplett an. Die Analyse ergab zudem, dass ein beträchtlicher Anteil der Patienten sehr rasch auf die Therapie ansprach. Von Patienten mit chronischer spontaner Urtikaria und einem durchschnittlichen

UAS7-Score von 25 sprachen 86 Prozent innerhalb von 4 Wochen komplett an, 57 Prozent (12 Patienten) sogar innerhalb von 1 Woche. Die Analyse der täglichen Urtikaria-Aktivitäts-Scores (UAS1) während der ersten Woche nach der ersten Injektion ergab zudem, dass alle bereits am nächsten Tag symptomfrei waren und dass lediglich bei einem Patienten am 2. und 4. Tag nach der Injektion leichte Symptome zurückkehrten.

Eine aktuelle Studie, welche die Sicherheit von Omalizumab aufgrund von Daten der 3 Pivotalstudien (ASTERIA I und II, GLACIAL) analysierte, stellte bei der Behandlung von Patienten mit chronischer Urtikaria ein gutes, mit Plazebo vergleichbares Sicherheitsprofil fest (3). Während 12 Behandlungswochen kamen unerwünschte Ereignisse mit Omalizumab (300 mg alle 4 Wochen subkutan injiziert) in vergleichbarer Häufigkeit vor wie mit Plazebo (51,0% vs. 42,6%). Unter Omalizumab (300 mg) wurden 5 (1,2%) schwerwiegende unerwünschte Ereignisse festgestellt, unter Plazebo 8 (3,3%). Bei den 5 Ereignissen handelte es sich um: Meläna, retroperitonealer Infekt, Pelvisabszess, Angioödem und Tonsillektomie. In den Omalizumabgruppen (300 mg) wurden folgende Nebenwirkungen etwas häufiger beobachtet als in den Plazebogruppen: Sinusitis (4,9% vs. 2,1%), viraler Infekt des oberen Respirationstraktes (0,5% vs. 0%), Arthralgie (2,9% vs. 0,4%), Kopfschmerzen (6,1% vs. 2,9%), Husten (2,2% vs. 1,2%). Bei keinem Patienten trat unter Omalizumab eine Anaphylaxie auf.

Gemäss der Spezialitätenliste (SL) besteht für Xolair® folgende Limitatio: «Chronische spontane Urtikaria (CSU) bei Erwachsenen und Jugendlichen (ab 12 Jahren) mit unzureichendem Ansprechen auf eine Behandlung mit H1-Antihistaminika unter der Voraussetzung, dass die Behandlung durch einen Facharzt für Allergologie und klinische Immunologie oder Dermatologie und Venerologie verordnet wird.» Bei chronischer induzierbarer Urtikaria müsse weiterhin eine Kostengutsprache bei der Krankenkasse eingeholt werden, betonte die Referentin. ▲

Alfred Lienhard

Referenzen:

1. Chang CW et al.: The potential pharmacologic mechanisms of omalizumab in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 135: 337–342.
2. Metz M et al.: Omalizumab is an effective and rapidly acting therapy in difficult-to-treat chronic urticaria: A retrospective clinical analysis. *J Dermatol Sci* 2014; 73: 57–62.
3. Casale TB et al.: Similar efficacy with omalizumab in chronic idiopathic/spontaneous urticaria despite different background therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2015, Jun 5 (Epub ahead of print).