

# IgE und Anti-IgE bei Asthma: eine wechselvolle Geschichte

## IgE and Anti-IgE in Asthma: A Chequered History

### Autoren

M. Lommatzsch<sup>1</sup>, K. Geißler<sup>1</sup>, K.-C. Bergmann<sup>2</sup>, J. Christian Virchow<sup>1</sup>

### Institute

- 1 Abteilung für Pneumologie/Interdisziplinäre Internistische Intensivstation, Zentrum für Innere Medizin, Universität Rostock,
- 2 Allergie-Centrum der Charité, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Campus Mitte, Berlin

eingereicht 8.12.2016

akzeptiert nach Revision 28.3.2017

### Bibliografie

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-102070> |

Pneumologie 2017; 71: 398–405

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0934-8387

### Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Marek Lommatzsch, Abteilung für Pneumologie/ Interdisziplinäre Internistische Intensivstation, Medizinische Klinik I, Zentrum für Innere Medizin, Universitätsmedizin Rostock, Ernst-Heydemann-Str. 6, 18057 Rostock  
marek.lommatzsch@med.uni-rostock.de

### ZUSAMMENFASSUNG

Es war ein langer und verschlungener Weg, der zur Entdeckung von Immunglobulin E (IgE) in den Jahren 1966 und 1967 führte. Wir befinden uns aktuell auf einem langen und verschlungenen Weg, um die immunologische Basis der klinischen Wirkung des Anti-IgE-Antikörpers Omalizumab bei Asthma zu begreifen. Möglicherweise profitieren beim Asthma (ähnlich wie bei der chronisch spontanen Urtikaria) Patienten auf unterschiedliche immunologische Art und Weise von einer Omalizumab-Therapie. Dieser Artikel gibt einen Überblick über die Historie der IgE-Entdeckung und die aktuellen Konzepte der Anti-IgE-Therapie bei Asthma.

### ABSTRACT

A long and winding road led to the discovery of immunoglobulin E (IgE) in 1966 and 1967. We are currently on a long and winding road to understand the immunologic basis of the clinical effects of the anti-IgE antibody omalizumab in asthma. It is possible that patients with asthma (as patients with chronic spontaneous urticaria) benefit in different immunologic ways from omalizumab treatment. This article reviews the history of IgE discovery and current concepts of anti-IgE therapy in asthma.

## Einleitung

Die Entdeckung von Immunglobulin E (IgE) vor 50 Jahren war eine Zäsur in der Geschichte der Allergie-Diagnostik und damit auch in der Betrachtung des allergischen Asthmas [1]. Die Zulassung des Anti-IgE-Antikörpers Omalizumab im Jahre 2005 war eine Zäsur in der Geschichte der Asthma-Therapie [2]. Sowohl der Weg zur IgE-Entdeckung als auch die wechselnden Konzepte der Anti-IgE-Therapie sind klinisch und medizinhistorisch von Interesse und sollen daher in dieser Übersicht beleuchtet werden.

## Prä-IgE-Ära (bis 1966)

### Asthma-Konzepte bis in das 20. Jahrhundert

Bis in das Mittelalter wurde der Begriff Asthma unspezifisch für verschiedene Formen akuter Luftnot verwandt. Erst ab dem 17. Jahrhundert begann sich das Konzept durchzusetzen, diesen Begriff mit einer variablen Atemwegsverengung in Verbindung zu bringen. Sir John Floyer [3] unterschied 1698 in seiner

Schrift „A treatise of the asthma“ ein „kontinuierliches Asthma“ (durch chronische kardiale oder pulmonale Erkrankungen) von einem „periodischen Asthma“ (Luftnotattacken durch akute Obstruktion der Atemwege). Im 18. und 19. Jahrhundert überwog die Lehrmeinung, dass diese variable Atemwegsobstruktion neuronaler bzw. neurotischer Ursache ist. Dies wurde unter anderem von Henry Hyde Salter [4] („Asthma: its pathology and treatment“, 1864) und Sir William Osler [5] („The principles and practice of medicine“, 1892) propagiert. Mit dem Aufkeimen immunologischer Erkenntnisse und der Konzepte zur „Anaphylaxie“ (1902, Charles Richet und Paul Portier [6]) und „Allergie“ (1906, Clemens von Pirquet [7]) begann sich dann im 20. Jahrhundert die Erkenntnis durchzusetzen, dass eine Atemwegsentszündung eine wesentliche pathogenetische Rolle beim Asthma spielt. Zelluläre Komponenten der Entzündung (wie Granulozyten und Mastzellen) wurden bereits am Ende des 19. Jahrhunderts beschrieben [8], humorale Komponenten (wie das IgE) jedoch erst in der 2. Hälfte des 20. Jahrhunderts. Daher gab es im 20. Jahrhundert eine lange „Prä-IgE-Ära“, in

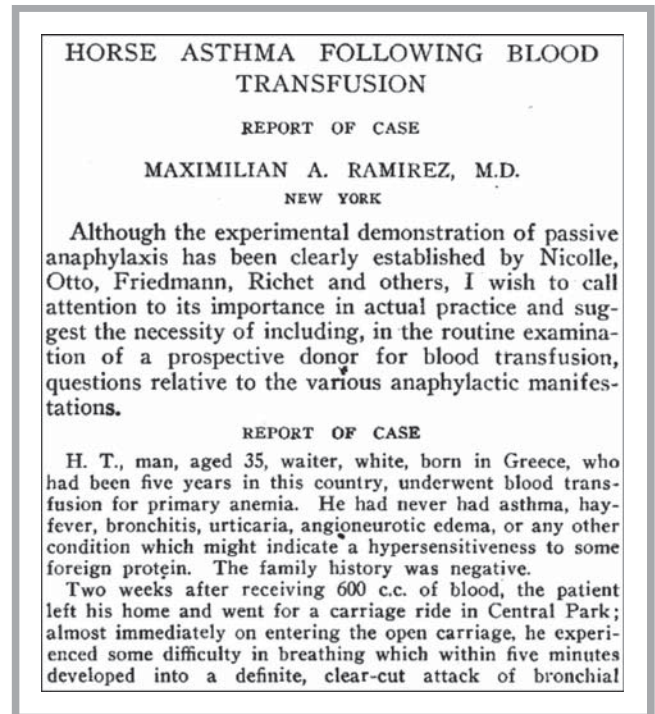
der es Hauttests, Allergenprovokationen und Differenzialblutbilder, jedoch keine IgE-Befunde gab.

## Extrinsisches und intrinsisches Asthma

Francis M. Rackemann publizierte 1918 in den *Archives of Internal Medicine* eine minutiöse Beschreibung von 150 Patienten mit Asthma, in der er sich auf die Suche nach Ursachen der Asthma-Anfälle macht [9]. Er stellt zwar fest, dass jeder Patient eine sehr individuelle Geschichte seiner Beschwerden hat: „It is very striking to note that, in the whole series, there are no two cases which are even closely alike.“ Dennoch kam er zum Schluss, dass die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt werden konnten: Bei einem Teil der Patienten konnte ein spezifischer extrinsischer Auslöser der Asthma-Anfälle identifiziert werden („extrinsisches Asthma“), hingegen bei anderen Patienten nicht („intrinsisches Asthma“) [9]. Wohlgermerkt postulierte er nicht, dass es sich bei diesen Gruppen um zwei verschiedene Erkrankungen oder Asthma-Pathomechanismen handelt, sondern bezog sich nur auf die **Auslöser der Asthma-Anfälle**. Auch schloss er bei Patienten mit „intrinsischem“ Asthma nicht aus, dass ein bislang nicht bekanntes Allergen vorliegen könnte, und vermied den Begriff „nichtallergisches Asthma“ (der suggeriert, dass man sich sicher sein könnte, dass kein Allergen vorliegt). Mit dieser Einteilung begründete Rackemann erstmals das Konzept, dass es eine Asthmaform gibt, welche durch Allergen-Expositionen aggraviert wird, und eine Asthmaform, bei der diese offensichtlichen Trigger fehlen. Rackemann beschrieb in dieser Arbeit auch die erhöhte Konzentration von Eosinophilen im Blut bei Patienten beim Asthma, inklusive der Beobachtung, dass das intrinsische dem extrinsischen Asthma bezüglich der Bluteosinophilen-Konzentrationen nicht nachsteht [9].

## Eine Kutschfahrt im Central Park

Der New Yorker Arzt Maximilian A. Ramirez beschreibt 1919 in einem kurzen Beitrag im *JAMA* einen 35-jährigen griechischen Kellner, der seit 5 Jahren in New York lebte und weder eine familiäre Belastung noch eine Eigenanamnese bezüglich Allergien oder Asthma aufwies (► **Abb. 1**) [10]. Zwei Wochen nach einer Bluttransfusion (600 ml) aufgrund einer Anämie stieg er in eine offene Pferdekutsche, um durch den Central Park zu fahren. Kurz darauf kam es zu einem Asthma-Anfall, welcher durch eine subkutane Adrenalingabe des hinzugezogenen Arztes beherrscht werden konnte. Am nächsten Tag kam es zu einem erneuten Asthma-Anfall, möglicherweise im Rahmen einer Spätreaktion. Ramirez fand heraus, dass der Blutspender ein langjähriger Asthmatiker mit ausgeprägter Pferdehaarallergie war, und schlussfolgerte, dass bestimmte Blutbestandteile („anaphylactic bodies“) des Spenders diesen Asthma-Anfall ausgelöst haben. Zwei Dinge fielen Ramirez auf: Einerseits traten die Beschwerden nicht direkt nach Transfusion auf (sondern erst beim Pferdkontakt), und andererseits zeigte ein anderer Mann, der sogar mehr Blut (800 ml) vom gleichen Spender bekommen hatte, keine Asthma-Anfälle. Er stellte fest, dass diese „anaphylactic bodies“ nicht per se Asthma auslösen. Vielmehr vermutete er, dass sowohl ein suszeptibler Atemweg als auch ein externer Auslöser für den Asthma-Anfall Voraussetzung sind [10].



► **Abb. 1** Auszug aus der Publikation von Ramirez aus dem Jahre 1919, in dem er einen Asthma-Anfall nach Blutübertragung bei einem bis dato nicht allergischen Menschen beschreibt [10].

Somit hat Ramirez mit dieser Fallbeschreibung bereits viele Jahrzehnte vor der IgE-Entdeckung wichtige Aspekte der Beziehung zwischen IgE und einem „extrinsischen“ Asthma aufgezeigt.

## Allergische Reaktionen nach Serum-Übertragung

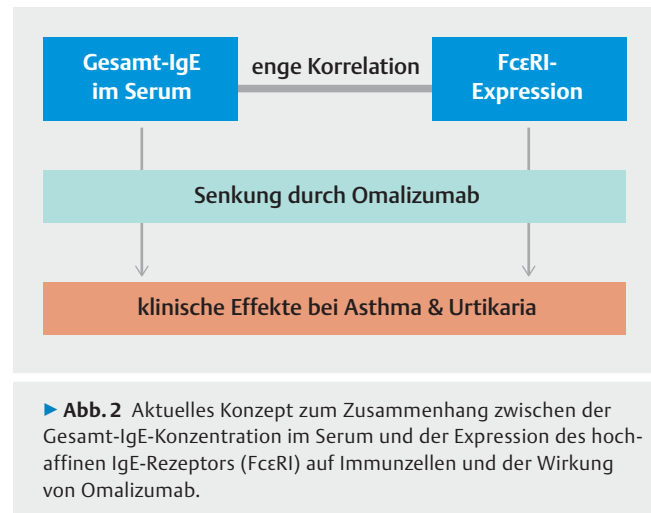
Der Hamburger Arzt Otto Carl Willy Prausnitz (geboren 1876) interessierte sich bereits während seiner Ausbildung am Hygiene-Institut in Hamburg, unter dem Ordinarius Professor William Dunbar, für allergologische Fragestellungen. Prausnitz und Dunbar litten an einer Pollenallergie und lösten bei sich selbst in Eigenversuchen durch subkutane Pollen-Gaben lebensbedrohliche Anaphylaxien und Asthma-Anfälle aus: Beide überlebten nur knapp [11]. Prausnitz ging 1910 an das Hygiene-Institut nach Breslau, wo er später Ordinarius wurde. Er las den Artikel von Maximilian Ramirez (siehe oben) und war von diesem Bericht inspiriert [12]. Im Breslauer Hygiene-Institut arbeitete 1920 für kurze Zeit im Rahmen eines Volontariates Heinz Küstner (1897 geboren, Sohn des Breslauer Gynäkologie-Ordinarius Prof. Otto Küstner), der an einer schweren Fischallergie litt. Küstner teilte die allergologischen Interessen von Prausnitz nicht, willigte aber in das nachfolgende Experiment ein [12]. Prausnitz ließ sich das Serum von Küstner in den Unterarm intrakutan injizieren und nach 24 Stunden an gleicher Stelle einen Extrakt aus gekochtem Fisch: Es kam zu einer positiven Hautreaktion des nicht gegen Fisch allergischen Prausnitz (der umgekehrte Versuch, Injektion von Prausnitz-Serum in die Haut von Küstner mit nachfolgender Pollenstimulation funktionierte nicht, da Küstner, ohne Prausnitz zu informieren, das Prausnitz-

Serum vorher aus Angst vor einer eventuellen Krankheitsübertragung 10 Minuten erhitzt hatte) [11, 12]. Die Entdeckung wurde 1921 publiziert [13], als „Prausnitz-Küstner-Reaktion“ bekannt (oft nur als „P-K-Test“ bezeichnet) und in der Folge als diagnostischer Test verwandt. Arthur F. Coca und Ella F. Grove aus New York beschrieben 1925 weitere Charakteristika der „Prausnitz-Küstner-Reaktion“ und prägten für die noch unbekanntes Vermittler der allergischen Sofort-Typ-Reaktion den Begriff der „atopischen Reagine“ [14]. Prausnitz, der aufgrund seiner jüdischen Herkunft 1933 in Breslau entlassen wurde, emigrierte nach England und arbeitete als praktischer Arzt in Ventnor auf der Isle of Wight, dem Herkunftsort seiner Mutter (er nahm dort auch den Nachnamen seiner Mutter an: Giles), wo er 1963 starb. Küstner war nach dem Krieg Chefarzt der gynäkologischen Klinik in Weißenfels und starb 1966 in Leipzig [11]. Somit erlebten beide nicht mehr die Entdeckung von IgE, dem zugrunde liegenden Vermittler („Reagin“) der von ihnen entdeckten Haut-Reaktion.

## IgE-Ära (ab 1966)

### Die Entdeckung des IgE und der IgE-Rezeptoren

Die geringe IgE-Konzentration (im Vergleich zu den anderen Immunglobulinen) im Serum erschwerte die Entdeckung dieses Immunglobulins. Erst durch die Fortschritte der Elektrophorese und Ultrazentrifugation gelang in den 1960er Jahren die genaue Charakterisierung des „Reagins“. Das japanische Ehepaar Kimishige (geb. 1925) und Teruko Ishizaka (geb. 1926) identifizierte 1966 in Denver (USA) im Serum von Ragweed- (*Ambrosia artemisiifolia*)-sensibilisierten Patienten einen gegen das „Antigen E“ des Ragweed-Pollens gerichteten Antikörper, den sie „Gamma-E“ nannten [15, 16] und im Jahr 1967 weiter charakterisierten [17]. Im Jahr 1967 fanden im schwedischen Uppsala Stig Gunnar Olof (S.G.O.) Johansson und Hans Bennich im Serum eines Plasmozytom-Patienten (mit den Initialen „ND“) ein Paraprotein (genannt „IgND“), welches keinem der bisher bekannten Immunglobuline zuzuordnen war und welches in der Elektrophorese im Bereich der „Reagine“ zu finden war [18]. In der Zeitschrift *The Lancet* vom 4. November 1967 zeigte Johansson, dass die „IgND“-Konzentrationen im Serum von Patienten mit Asthma erhöht sind [19]. Auf einer Konsensus-Konferenz in Lausanne im Februar 1968 wurde dann festgestellt, dass „Gamma-E“ und „IgND“ identisch sind und eine neue Antikörper-Klasse repräsentieren, welche fortan „Immunglobulin E (IgE)“ genannt wurde und welche den für die Prausnitz-Küstner-Reaktion verantwortlichen „Reaginen“ entspricht [20]. Die Messung der Gesamt-IgE-Konzentration im Serum und spezifischer IgE-Antikörper gegen Allergene wurde in den nachfolgenden Jahren zum wichtigen Standbein der allergologischen Asthma-Diagnostik: Dies war bis dahin allein die Allergenprovokation gewesen (neben dem Pricktest und Intrakutantest zum Beispiel auch die von Wilhelm Gronemeyer und Erich Fuchs in den 1950er und 1960er Jahren entwickelten Reibtests [21] oder inhalative Allergenprovokationen [22], welche durchaus risikobehaftet waren). IgE-Rezeptoren wurden bereits Anfang der 1970er Jahre auf Mastzellen und anderen Immunzellen gefunden [23, 24], die genaue Charakterisierung des hochaffinen



IgE-Rezeptors (FcεRI) und niedrig-affinen IgE-Rezeptors (FcεRII, CD23) gelang jedoch erst in den 1990er Jahren [25]. Es zeigte sich, dass diese Rezeptoren auf verschiedenen Immunzellen (inklusive Mastzellen, Lymphozyten und Dendritischen Zellen), jedoch auch auf Strukturzellen (wie glatter Muskulatur) exprimiert werden [26]. Zudem stellte sich heraus, dass zwischen der Expression des hochaffinen IgE-Rezeptors auf Immunzellen (insbesondere Mastzellen, Basophilen und Dendritischen Zellen) und der Gesamt-IgE-Konzentration im Serum eine erstaunlich enge Korrelation besteht: je höher die IgE-Serum-Konzentration, desto höher die Expression des hochaffinen IgE-Rezeptors [27–29] (► **Abb. 2**).

### Anti-IgE-Therapie bei Asthma: Der klinische Erfolg stützt die Allergie-Hypothese

Durch die Entdeckung von IgE und IgE-Rezeptoren und die Erkenntnisse zur Mastzell-Physiologie entstand das bis heute gültige Konzept, dass die Allergen-induzierte Kreuzvernetzung der an hochaffine IgE-Rezeptoren gebundenen IgE-Antikörper zur Mastzelldegranulation führt, und somit wesentliches Element der allergischen Sofort-Typ-Reaktion ist. Daraus entwickelte sich die logische Idee, durch eine IgE-Reduktion bei Patienten mit allergischem Asthma eine Reduktion der allergischen Atemwegsentszündung mit nachfolgender klinischer Besserung herbeizuführen [30]. Anfang der 1990er Jahre wurde daher der Antikörper „rhuMAb-E25“ (später Omalizumab genannt) entwickelt, ein humanisierter Maus-Antikörper gegen IgE [31]. Sogenannte „Proof-of-Concept“-Studien zeigten 1997, dass eine Omalizumab-Therapie die Frühreaktion und Spätreaktion nach inhalativer Allergenexposition bei Patienten mit allergischem Asthma reduziert [32, 33]. In klinischen Studien führte eine Omalizumab-Therapie bei Patienten mit schwerem allergischem Asthma zu einer deutlichen Reduktion der Asthmasymptome, der Exazerbationen und des Medikamentenverbrauchs [34, 35]. Die INNOVATE-Studie aus dem Jahr 2005 bestätigte diese Ergebnisse [36], sodass Omalizumab im Jahr 2005 für die Behandlung des schweren allergischen Asthma (als erstes Biologikum für die Asthma-Therapie) zugelassen wurde. Auch die späteren „Real-Life-Studien“ zeigten, dass

## Geschichte von IgE und Anti-IgE

1919 – 1925

Postulat: Vorhandensein von „Anaphylactic bodies“ bzw. „Atopischen Reaginen“ im humanen Serum; Erstbeschreibung der Prausnitz-Küstner-Reaktion

1966/67

Erstbeschreibung/Charakterisierung von IgE

2005

Zulassung von Anti-IgE (Omalizumab) für die Therapie von allergischem Asthma

seit 2010

Nachweis der Anti-IgE-Wirksamkeit bei intrinsischem Asthma; Hinweise auf antivirale Wirkung von Anti-IgE; Omalizumab-Zulassung für die chronisch-spontane Urtikaria & Identifizierung von Anti-Autoimmun-Wirkungen von Anti-IgE

► **Abb. 3** Übersicht über den zeitlichen Ablauf der Beschreibung von IgE und des Anti-IgE-Antikörpers Omalizumab und der Konzepte zur Anti-IgE-Wirkung.

Omalizumab bei schwerem allergischen Asthma die Zahl der Exazerbationen und den Bedarf an oralen Steroiden erheblich senkt. Somit war das mechanistische Konzept (Hemmung der allergischen Früh- und Spätreaktion) in perfektem Einklang mit der klinischen Wirksamkeit von Omalizumab (Reduktion von Exazerbationen und Besserung der Asthma-Kontrolle), und es schienen keine Fragen mehr offen zu sein [30] (► **Abb. 3**).

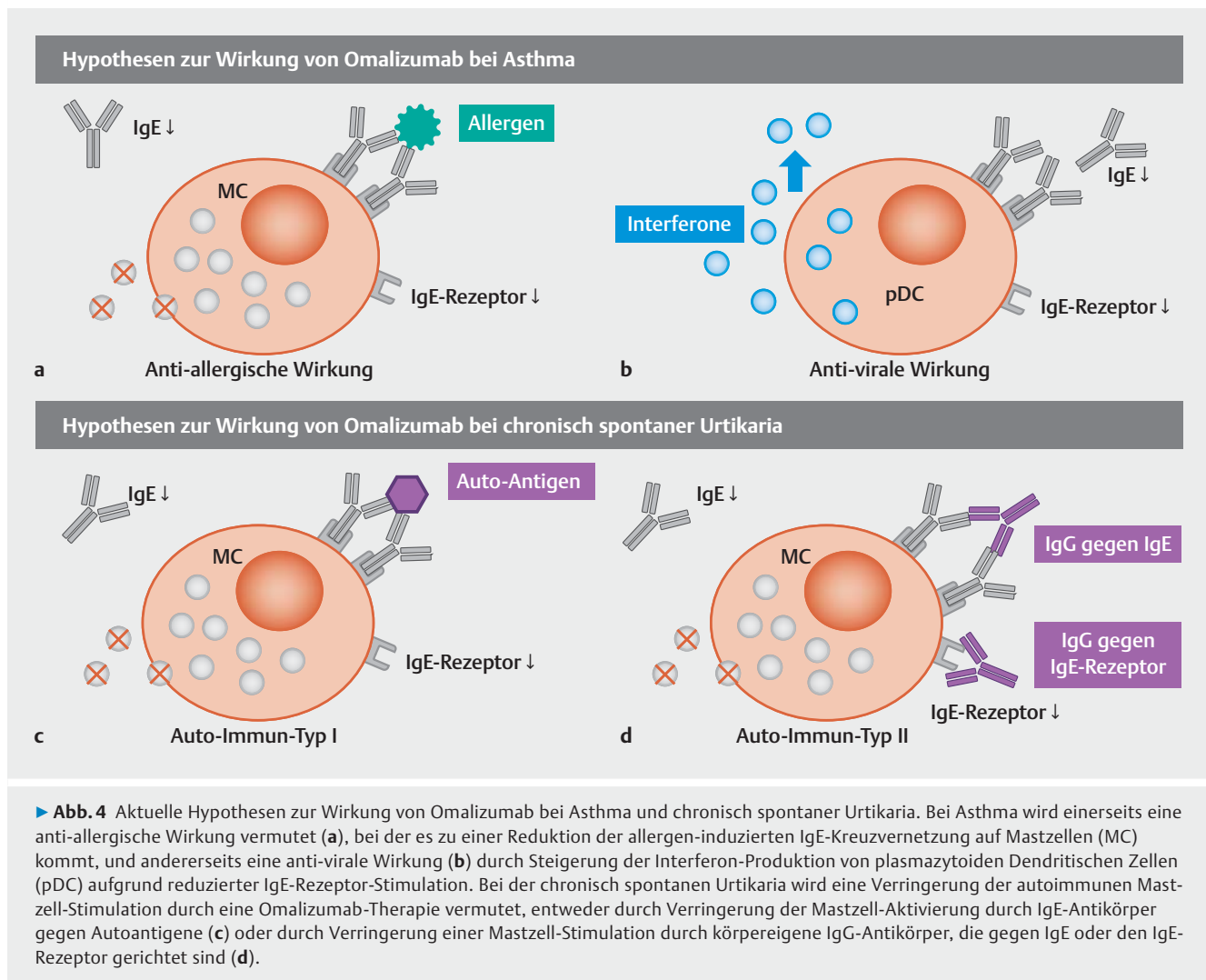
### Anti-IgE-Therapie: Das einfache Allergie-Konzept und Dosis-Konzept bröckelt

Nach Omalizumab-Zulassung wurden aber auch Einzelfallberichte und Fallserien publiziert, die berichteten, dass Omalizumab bei intrinsischem Asthma (Asthma ohne Allergienachweis) wirksam ist (► **Abb. 3**). Die französische Studie von Garcia und Kollegen aus dem Jahre 2013 war dann die erste randomisierte, Placebo-kontrollierte klinische Studie, die **ausschließlich** bei Patienten mit intrinsischem Asthma den Effekt einer Omalizumab-Therapie untersuchte [37]. In dieser Studie führte Omalizumab bei Patienten mit unkontrolliertem intrinsischem Asthma (definiert durch fehlende Pricktest-Reaktionen und fehlende spezifische IgE-Antikörper gegen typische Allergene) zu einer Reduktion der Exazerbationsrate und einem Anstieg der Lungenfunktion im Vergleich zur Placebogruppe. Desweiteren wurde in dieser Studie auch eine Reduktion des hochaffinen IgE-Rezeptors auf plasmazytoiden dendritischen Zellen (DCs) durch die Omalizumab-Therapie gezeigt [37]. Zur gleichen Zeit war ein neuer IgE-Antikörper (Ligelizumab) als Hoffnungsträger am Firmament der Asthma-Therapie erschienen, der im Vergleich zu Omalizumab eine deutlich höhere Affinität zu IgE aufwies, die asthmatische Früh- und Spätreaktion nach Allergenexposition stärker reduzierte und zudem (im Gegensatz zu Omalizumab) zu einer Negativierung des initial positiven Pricktests führte [38, 39]. Trotz dieser stärkeren „anti-allergischen“ Wirksamkeit war Ligelizumab in einer großen Phase-2a-Studie (welche zwischen Dezember 2012 und Januar 2016 in 24 Ländern bei Patienten mit schwerem allergischen Asthma durchgeführt wurde: NCT01716754 in der Studien-Datenbank clini-

caltrials.gov) nicht nur geringer klinisch wirksam als Omalizumab, sondern auch nicht wirksamer als Placebo [40], sodass das Entwicklungsprogramm dieses IgE-Antikörpers für die Indikation Asthma gestoppt wurde. Auch Quilizumab, ein Antikörper gegen Zellmembran-gebundenes IgE (nicht jedoch gegen gelöstes IgE), der zu einer Reduktion der allergischen Früh- und Spätreaktion nach Allergenprovokation bei Patienten mit Asthma führte, erwies sich in klinischen Studien als unwirksam [41]. Gleichzeitig erhielt Omalizumab die Zulassungs-Erweiterung für die Therapie der chronisch spontanen Urtikaria, eine Erkrankung, bei der sich **per definitionem** keine exogenen Allergene identifizieren lassen. In der Urtikaria-Zulassungs-Studie von Marcus Maurer (Charité Berlin) und Kollegen war zudem eine Omalizumab-Einheitsdosis wirksam (300 mg subkutan alle 4 Wochen) [42], die im vollkommenen Gegensatz zur an Körpergewicht und Serum-IgE-Konzentration adaptierten Dosis für die Indikation Asthma steht (► **Abb. 3**). Auch bei Patienten mit Allergischer bronchopulmonaler Aspergillose (ABPA), welche hohe IgE-Serumkonzentrationen (Mittelwert: 2314 IU/ml) jenseits der Omalizumab-Zulassung (Maximal: 1500 IU/ml) aufwies, war eine Omalizumab-Einheitsdosis (750 mg subkutan alle 4 Wochen) unabhängig von der IgE-Serum-Konzentration wirksam [43]. Somit war das einfache „Allergie-Konzept“ und „Dosis-Konzept“ einer Anti-IgE-Therapie mehrfach und schwer erschüttert worden: 1. Omalizumab wirkt auch bei Patienten ohne Allergienachweis (sowohl bei Asthma als auch bei Urtikaria), 2. ein Antikörper mit stärkerer Affinität zum IgE-Molekül ist bei Patienten mit Asthma klinisch unwirksam, 3. eine Omalizumab-Einheitsdosis kann unabhängig von der IgE-Serumkonzentration wirksam sein.

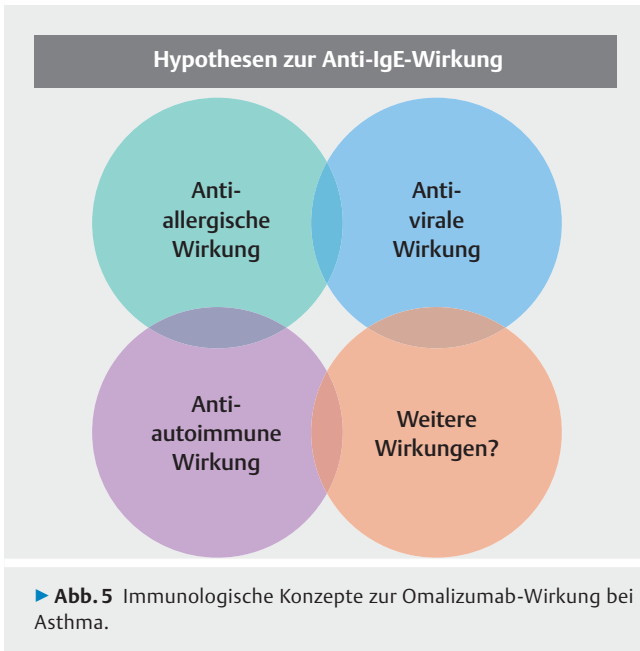
### Neue Konzepte zur Anti-IgE-Wirkung bei Asthma

Benjamin Burrows und seine Kollegen hatten bereits 1989 in einer populationsbasierten Studie in der Stadt Tucson (Arizona, USA) gezeigt, dass erhöhte Gesamt-IgE-Konzentrationen im Serum mit dem Auftreten von Asthma **unabhängig vom Vorliegen einer Allergie** korrelieren [44]. Dies beförderte das Kon-



zept, dass die Gesamt-IgE-Konzentration im Serum ein von allergen-spezifischen IgE-Konzentrationen unabhängiger Asthma-Biomarker ist. Mehrere Studien zeigten, dass eine Omalizumab-Therapie neben der Reduktion des freien IgE zu einer Abnahme der IgE-Rezeptoren auf plasmazytoide DCs führt, und dies sowohl bei Patienten mit extrinsischem als auch intrinsischem Asthma [37, 45–47] (► **Abb. 4**). Plasmazytoide DCs sind, vor allem durch die Produktion von Interferonen, essentiell für die Virusabwehr [48]. Aus zellbiologischen Studien ist bekannt, dass eine IgE-Kreuzvernetzung auf pDCs deren Fähigkeit zur Virusabwehr deutlich schwächt [49, 50]. Somit wurde postuliert, dass Omalizumab durch eine Senkung der pDC-IgE-Rezeptor-Expression und des freien IgE der Virusabwehrschwäche von Patienten mit Asthma [51] entgegenwirkt [46]. Dies wurde durch die PROSE-Studie („Preventative Omalizumab or Step-up Therapy for Fall Exacerbations“) im Jahre 2015 indirekt bestätigt [52]. In der PROSE-Studie wurden US-amerikanische Schüler mit Asthma in den Sommerferien entweder mit Placebo, mit einer Erhöhung der inhalativen Steroid-Dosis oder mit Omalizumab behandelt, um Asthmaexazerbationen nach Rückkehr in die Schule nach den langen Sommerferien („back-to-

school asthma“) vorzubeugen. Bei den Omalizumab-behandelten Kindern, nicht jedoch in den beiden Kontrollgruppen, kam es zu einer fast vollständigen Vermeidung der Virus-induzierten Exazerbationen im Herbst. Begleitende zelluläre Untersuchungen bestätigten, dass es bei den Omalizumab-behandelten Kindern zu einem Anstieg der Interferon-Produktion durch pDCs gekommen war [52]. Somit wird aktuell davon ausgegangen, dass die Reduktion der Exazerbationsrate durch Omalizumab-Therapie zumindest teilweise auf einer antiviralen Wirkung beruht: Dies wäre auch eine plausible Erklärung für die Omalizumab-Wirksamkeit beim intrinsischen Asthma [46] (► **Abb. 4**). Eine andere mögliche Erklärung ist das Auftreten von „lokalen Allergien“ in den Atemwegen, die sich nicht in einer systemischen Sensibilisierung niederschlagen: In diesem Falle würde eine Anti-IgE-Therapie in den Atemwegen wirksam sein, ohne dass der Patient systemisch nachweisbare allergen-spezifische IgE-Antikörper oder einen positiven Pricktest aufweist [46]. Es bleibt jedoch zu vermuten, dass neben „anti-viralen“ und „anti-allergischen“ Hypothesen in den nächsten Jahren weitere immunologische Erklärungen für die Omalizumab-Wirkung bei Asthma auftauchen werden (► **Abb. 5**) und dass möglicher-



weise Patienten mit Asthma, ähnlich wie bei der Urtikaria, aus unterschiedlichen Gründen von einer Omalizumab-Therapie profitieren.

### Autoimmunologische Konzepte zur Anti-IgE-Wirkung bei Urtikaria

Die klinische Wirksamkeit von Omalizumab bei der chronischen spontanen Urtikaria wird auf eine Hemmung von Autoimmunität zurückgeführt: Dies zeigen aktuelle Studien von Marcus Maurer und seinen Kollegen [53, 54]. Bei den Ursachen der chronisch spontanen Urtikaria wird ein „Autoimmun-Typ 1“ (Vorhandensein von IgE-Antikörpern gegen körpereigene Antigene, sogenannte Auto-Antigene) von einem „Autoimmun-Typ 2“ (Vorhandensein von IgE-kreuzvernetzenden IgG-Auto-Antikörpern oder IgG-Auto-Antikörpern gegen den hochaffinen IgE-Rezeptor) unterschieden (► **Abb. 4**) [54]. Bei beiden Typen kommt es durch Mastzelldegranulation zu einer rezidivierenden Urtikaria. Diagnostisch können beide Autoimmun-Typen zum Beispiel durch einen Basophilen-Aktivierungstest voneinander unterschieden werden: Bei Basophilen-Stimulation mit Patientenserum kommt es beim Typ 2 zu einer Histaminfreisetzung (durch das Vorhandensein von IgE-kreuzvernetzenden IgG-Antikörpern oder IgG-Antikörpern gegen den IgE-Rezeptor im Serum), beim Typ 1 (durch das fehlende, zur IgE-Kreuzvernetzung notwendige Autoallergen) jedoch nicht [55]. Es wird postuliert, dass der klinische Effekt der Omalizumab-Therapie auf der Abnahme der Expression des hochaffinen IgE-Rezeptors auf den Mastzellen und der Reduktion von freiem IgE beruht. Klinisch zeigt sich, dass die chronisch spontane Urtikaria vom „Autoimmun-Typ 2“ (durch die führende Bedeutung der IgE-Rezeptor-Expression) langsamer auf die Omalizumab-Therapie anspricht als der „Autoimmun-Typ 1“ (bei dem auch die Senkung der IgE-Antikörper gegen Auto-Antigene zur klinischen Besserung führt) [55]. Eine Verhinderung von Autoimmun-Phänomenen als eine Ursache der Wirksamkeit von Oma-

lizumab bei bestimmten Asthma-Patienten ist aktuell noch spekulativ, aber durchaus nicht unwahrscheinlich (► **Abb. 5**).

### Schlussbemerkung

Es war ein langer und verschlungener Weg, der schlussendlich zur Entdeckung von IgE in den Jahren 1966 und 1967 führte. Aktuell befinden wir uns auf einem langen und verschlungenen Weg, um die immunologische Basis der klinischen Wirkung des Anti-IgE-Antikörpers Omalizumab bei Asthma und Urtikaria zu begreifen (► **Abb. 3**). Klar scheint, dass die zunächst attraktive Vorstellung, dass sich die Wirkung der Anti-IgE-Therapie allein durch Hemmung einer Allergen-induzierten Mastzell-Degranulation erklären lässt, den komplexen immunologischen Mechanismen dieser Erkrankung und der Anti-IgE-Therapie nicht gerecht wird (► **Abb. 5**). Möglicherweise wird es, wie bei der Urtikaria, auch beim Asthma mehrere Immun-Typen geben, die auf unterschiedliche Art und Weise von einer Anti-IgE-Therapie profitieren. Die Erkenntnisprozesse rund um das IgE und die Anti-IgE-Therapie haben die Asthma-Forschung seit Jahrzehnten stimuliert und werden auch in Zukunft unser immunologisches Wissen und unsere therapeutischen Optionen bereichern.

### Interessenkonflikt

M. Lommatzsch erhielt Honorare für Beratungen und Vorträge von den Firmen ALK Abelló, Allergopharma, AstraZeneca, Bencard, Berlin-Chemie, Boehringer-Ingelheim, Boston Scientific, Chiesi, GSK, Janssen-Cilag, MSD, Mundipharma, Novartis, Nycomed/Takeda, Sanofi, TEVA, UCB. ML erhielt Forschungsförderung von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), dem Land Mecklenburg-Vorpommern, GSK, AstraZeneca.

K. Geißler hat Vortragshonorare von den Firmen AstraZeneca, Novartis und Teva erhalten. KG hat Forschungsförderung von den Firmen AstraZeneca und Teva erhalten.

K.-C. Bergmann hat Vortrags- und Beraterhonorare von den Firmen AstraZeneca, ALK, Bencard, HAL, Lofarma, Novartis, Stallergenes und Teva erhalten.

J. C. Virchow hat Vorträge gehalten und Honoraria erhalten von: AstraZeneca, Avontec, Bayer, Bencard, Bionorica, Boehringer-Ingelheim, Chiesi, Essex/Schering-Plough, GSK, Janssen-Cilag, Leti, MEDA, Merck, MSD, Mundipharma, Novartis, Nycomed/Altana, Pfizer, Revotar, Sanofi/Regeneron, Sandoz-Hexal, Stallergens, TEVA, UCB/Schwarz-Pharma, Zydus/Cadila und als Berater fungiert für: Avontec, Boehringer-Ingelheim, Chiesi, Essex/Schering-Plough, GSK, Janssen-Cilag, MEDA, MSD, Mundipharma, Novartis, Regeneron, Revotar, Roche, Sanofi-Aventis, Sanofi/Regeneron, Sandoz-Hexal, TEVA, UCB/Schwarz-Pharma. JCV hat Forschungsförderung erhalten von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), dem Land Mecklenburg-Vorpommern, GSK, MSD.

## Literatur

- [1] Johansson SG. The discovery of IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1671–1673
- [2] Lommatzsch M, Stoll P. Novel strategies for the treatment of asthma. *Allergo J Int* 2016; 25: 11–17
- [3] Sakula A. Sir John Floyer's A Treatise of the Asthma (1698). *Thorax* 1984; 39: 248–254
- [4] Sakula A. Henry Hyde Salter (1823–71): a biographical sketch. *Thorax* 1985; 40: 887–888
- [5] Becker RE. Remembering Sir William Osler 100 years after his death: what can we learn from his legacy? *Lancet* 2014; 384: 2260–2263
- [6] Ring J, Grosber M, Brockow K et al. Anaphylaxis. *Chem Immunol Allergy* 2014; 100: 54–61
- [7] Cohen SG. Pioneers and milestones. Clemens von Pirquet, MD (1874–1929). *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 722–724
- [8] Blank U, Falcone FH, Nilsson G. The history of mast cell and basophil research – some lessons learnt from the last century. *Allergy* 2013; 68: 1093–1101
- [9] Rackemann FM. A clinical study of one hundred and fifty cases of bronchial asthma. *Arch Intern Med* 1918; 12: 517–552
- [10] Ramirez MA. Horse asthma following blood transfusion: Report of case. *Journal of the American Medical Association* 1919; 73: 984–985
- [11] Göring HD. Die passive Übertragung der Soforttyp-Allergie im Selbstversuch durch Carl Prausnitz und Heinz Küstner – ein Meilenstein in der Allergieforschung. *Akt Dermatol* 2007; 33: 87–91
- [12] Frankland AW. Carl Prausnitz: a personal memoir. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 700–704
- [13] Prausnitz C, Küstner H. Studien über die Ueberempfindlichkeit. *Centralbl Bakt I Abt Originale* 1921; 86: 160–169
- [14] Coca AF, Grove EF. Studies in Hypersensitiveness: XIII. A Study of the Atopic Reagins. *The Journal of Immunology* 1925; 10: 445–464
- [15] Ishizaka K, Ishizaka T. Physicochemical properties of reaginic antibody. 1. Association of reaginic activity with an immunoglobulin other than gammaA- or gammaG-globulin. *J Allergy* 1966; 37: 169–185
- [16] Ishizaka K, Ishizaka T, Hornbrook MM. Physicochemical properties of reaginic antibody. V. Correlation of reaginic activity with gamma-E-globulin antibody. *J Immunol* 1966; 97: 840–853
- [17] Ishizaka K, Ishizaka T, Terry WD. Antigenic structure of gamma-E-globulin and reaginic antibody. *J Immunol* 1967; 99: 849–858
- [18] Johansson SG, Bennich H. Immunological studies of an atypical (myeloma) immunoglobulin. *Immunology* 1967; 13: 381–394
- [19] Johansson SG. Raised levels of a new immunoglobulin class (IgND) in asthma. *Lancet* 1967; 2: 951–953
- [20] Bennich HH, Ishizaka K, Johansson SG et al. Immunoglobulin E: a new class of human immunoglobulin. *Immunology* 1968; 15: 323–324
- [21] Gronemeyer W, Fuchs E, Bandilla K. [The "rubtest" and RAST]. *Zeitschrift für Hautkrankheiten* 1979; 54: 205–212
- [22] Fuchs E, Gronemeyer W, Ivanoff I. [Determination of an actual antigen with the help of the inhalative antigen-pneumometric test]. *Allerg Asthma (Leipzig)* 1957; 3: 235–238
- [23] Ishizaka K, Tomioka H, Ishizaka T. Mechanisms of passive sensitization. I. Presence of IgE and IgG molecules on human leukocytes. *J Immunol* 1970; 105: 1459–1467
- [24] Tomioka H, Ishizaka K. Mechanisms of passive sensitization. II. Presence of receptors for IgE on monkey mast cells. *J Immunol* 1971; 107: 971–978
- [25] Garman SC, Kinet JP, Jardetzky TS. Crystal structure of the human high-affinity IgE receptor. *Cell* 1998; 95: 951–961
- [26] Conner ER, Saini SS. The immunoglobulin E receptor: expression and regulation. *Curr Allergy Asthma Rep* 2005; 5: 191–196
- [27] MacGlashan DWJr, Bochner BS, Adelman DC et al. Down-regulation of Fc(epsilon)RI expression on human basophils during in vivo treatment of atopic patients with anti-IgE antibody. *J Immunol* 1997; 158: 1438–1445
- [28] Foster B, Metcalfe DD, Prussin C. Human dendritic cell 1 and dendritic cell 2 subsets express FcepsilonRI: correlation with serum IgE and allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 1132–1138
- [29] Stoll P, Bahker A, Ulrich M et al. The dendritic cell high-affinity IgE receptor is overexpressed in both asthma and severe COPD. *Clin Exp Allergy* 2016; 46: 575–583
- [30] Holgate S, Casale T, Wenzel S et al. The anti-inflammatory effects of omalizumab confirm the central role of IgE in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 459–465
- [31] Presta LG, Lahr SJ, Shields RL et al. Humanization of an antibody directed against IgE. *J Immunol* 1993; 151: 2623–2632
- [32] Boulet LP, Chapman KR, Cote J et al. Inhibitory effects of an anti-IgE antibody E25 on allergen-induced early asthmatic response. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1835–1840
- [33] Fahy JV, Fleming HE, Wong HH et al. The effect of an anti-IgE monoclonal antibody on the early- and late-phase responses to allergen inhalation in asthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 1828–1834
- [34] Milgrom H, Fick RB Jr, Su JQ et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. rhuMAB-E25 Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341: 1966–1973
- [35] Busse W, Corren J, Lanier BQ et al. Omalizumab, anti-IgE recombinant humanized monoclonal antibody, for the treatment of severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 184–190
- [36] Humbert M, Beasley R, Ayres J et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005; 60: 309–316
- [37] Garcia G, Magnan A, Chiron R et al. A proof-of-concept, randomized, controlled trial of omalizumab in patients with severe, difficult-to-control, nonatopic asthma. *Chest* 2013; 144: 411–419
- [38] Arm JP, Bottoli I, Skerjanec A et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of QGE031 (ligelizumab), a novel high-affinity anti-IgE antibody, in atopic subjects. *Clin Exp Allergy* 2014; 44: 1371–1385
- [39] Gauvreau GM, Arm JP, Boulet LP et al. Efficacy and safety of multiple doses of QGE031 (ligelizumab) versus omalizumab and placebo in inhibiting allergen-induced early asthmatic responses. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 138: 1051–1059
- [40] Vorab-Veröffentlichung der Ergebnisse auf der Internetseite der Fa Novartis. <https://www.novctrd.com/CtrdWeb/displaypdf.nov?trialresultid=15687>
- [41] Harris JM, Maciuga R, Bradley MS et al. A randomized trial of the efficacy and safety of quilizumab in adults with inadequately controlled allergic asthma. *Respir Res* 2016; 17: 29
- [42] Maurer M, Rosen K, Hsieh HJ et al. Omalizumab for the treatment of chronic idiopathic or spontaneous urticaria. *N Engl J Med* 2013; 368: 924–935
- [43] Voskamp AL, Gillman A, Symons K et al. Clinical efficacy and immunologic effects of omalizumab in allergic bronchopulmonary aspergillosis. *The journal of allergy and clinical immunology In practice* 2015; 3: 192–199
- [44] Burrows B, Martinez FD, Halonen M et al. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989; 320: 271–277

- [45] Prussin C, Griffith DT, Boesel KM et al. Omalizumab treatment downregulates dendritic cell FcεRI expression. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 1147–1154
- [46] Lommatzsch M, Korn S, Buhl R et al. Against all odds: anti-IgE for intrinsic asthma? *Thorax* 2014; 69: 94–96
- [47] Chanez P, Contin-Bordes C, Garcia G et al. Omalizumab-induced decrease of FcεRI expression in patients with severe allergic asthma. *Respir Med* 2010; 104: 1608–1617
- [48] Swiecki M, Colonna M. The multifaceted biology of plasmacytoid dendritic cells. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 471–485
- [49] Schroeder JT, Bieneman AP, Xiao H et al. TLR9- and FcεRI-mediated responses oppose one another in plasmacytoid dendritic cells by down-regulating receptor expression. *J Immunol* 2005; 175: 5724–5731
- [50] Tversky JR, Le TV, Bieneman AP et al. Human blood dendritic cells from allergic subjects have impaired capacity to produce interferon-α via Toll-like receptor 9. *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 781–788
- [51] Ritchie AI, Farne HA, Singanayagam A et al. Pathogenesis of Viral Infection in Exacerbations of Airway Disease. *Annals of the American Thoracic Society* 2015; 12 (Suppl. 02): S115–S132
- [52] Teach SJ, Gill MA, Togias A et al. Preseasonal treatment with either omalizumab or an inhaled corticosteroid boost to prevent fall asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136: 1476–1485
- [53] Sanjuan MA, Sagar D, Kolbeck R. Role of IgE in autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1651–1661
- [54] Kolkhir P, Church MK, Weller K et al. Autoimmune chronic spontaneous urticaria: what we know and what we don't know. *J Allergy Clin Immunol* 2016. DOI: 10.1016/j.jaci.2016.08.050 [Epub ahead of print]
- [55] Gericke J, Metz M, Ohanian T et al. Serum autoreactivity predicts time to response to omalizumab therapy in chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1059–1061