

Anti-IgE Therapie (off-label-use) bei schwerer Erdnussallergie mit rezidivierender Anaphylaxie¹

Anti IgE Therapy (Off Label Use) in Severe Peanut Allergy with Recurrent Anaphylaxis

Autor

F. Riffelmann

Institut

Abteilung Allergologie, Fachkrankenhaus Kloster Grafschaft, Schmallingenberg

eingereicht 14.12.2007
akzeptiert nach Revision
13.1.2008

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2008-1038114
Online-Publikation: 20.2.2008
Pneumologie 2008; 62: 337–339
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Dr. med.

Friedrich W. Riffelmann

Chefarzt Abteilung Allergologie,
Fachkrankenhaus Kloster
Grafschaft
57392 Schmallingenberg
f.riffelmann@fkkg.de

Zusammenfassung



Anamnese: Bei einem 16-jährigen Patienten kam es 2004 erstmalig zu einem Asthmaanfall nach Kontakt mit Erdnussflips (ohne Verzehr!). Im Herbst 2005 sowie im Frühjahr 2006 trat nach unbewusster Ingestion von Erdnuss Spuren jeweils eine anaphylaktische Reaktion auf.

Diagnostik: Die Haut- und serologische Testung zeigt eine hochgradige Erdnussallergie. In der oralen Provokationstestung ließen sich andere Ursachen für die Anaphylaxie nicht nachweisen.

Verlauf: Auf Grund der zweimaligen schweren anaphylaktischen Reaktion innerhalb eines halben Jahres trotz Diätberatung bei hochgradiger Allergie auf Spuren von Erdnuss wurde ab Juli 2006 eine Therapie mit dem rekombinanten humanisierten monoklonalen Anti-IgE Antikörper Omalizumab (Xolair®) als „off-label-use“ eingeleitet (1 ×/Monat 300 mg = 2 Ampullen). Im Juli 2007 erfolgte unter intensivmedizinischer Überwachung plazebokontrolliert eine Reexposition in ansteigender Dosierung bis zu 1/2 Erdnuss; dabei kam es lediglich zu leichten Symptomen eines oralen Allergiesyndroms. Seit Januar 2008 erfolgt der Versuch einer spezifischen oralen Toleranzinduktion. Des Weiteren werden in der Arbeit die Voraussetzungen für einen off-label-use erläutert.

Spezielle Anamnese



Bei dem derzeit 16-jährigen Patienten bestehen seit der Kindheit Symptome eines Asthma bronchiale nur bei starker körperlicher Belastung und bronchitischen Infekten. Der erste schwere Asthmaanfall trat 2004 auf, wobei retrospektiv der Kontakt zu Erdnussflips auslösend war (standen in offenen Schalen auf dem Tisch, nicht selbst gegessen!). Bekannt ist ein orales Allergiesyndrom nach Verzehr von Linsen; Soja – als wei-

Abstract



History: A 16-year-old male patient experienced a severe asthma attack in 2004 after contact to peanut doodles without having ingested any of it. In autumn of 2005 and spring of 2006 he suffered from anaphylaxis after unknowingly ingestion of peanut traces.

Diagnostics: Skin and serologic testing revealed a profound allergy to peanut. Oral provocation did not demonstrate any other potential causes of anaphylaxis.

Medical Course: Due to the severe nature of the two anaphylactic episodes to peanut traces within six months despite previous diet counselling, we initiated an off label treatment with recombinant humanised monoclonal anti-IgE antibody Omalizumab (Xolair®, 300 mg once a month). In July 2007 we re-challenged our patient with increasing doses of up to 1/2 peanut in a placebo-controlled fashion while he was being monitored in the intensive care unit. He experienced only a mild oral allergy syndrome. Since January 2008 we have been attempting to achieve a specific oral tolerance induction. Furthermore, we discuss the requirements for the off label use of substances.

teres Kreuzallergen – wird nicht bewusst verzehrt.

Im Herbst 2005 kam es zu einer anaphylaktischen Reaktion mit stationärer intensivmedizinischer Betreuung. Anamnestisch ließen sich keine eindeutigen ursächlichen Faktoren ermitteln (Verzehr von „Körnerbrötchen“; zusätzlich Einnahme von ASS). Die auswärtige Diagnostik zeigt ein Gesamt IgE von 512 kU/l sowie eine RAST-

¹ Prof. Dr. Dieter Köhler zum 60. Geburtstag gewidmet.

Tab. 1 Ergebnisse der Prickteste für Nahrungsmittel

Negativ	Positiv
Haselnuss	Sojamilch
Vanilleeis	Nusseis
Schokoladeneis	Eishörnchen (schwach)
Fladenbrot	
Inhaltsstoffe der Dönerfüllung	
Kuhmilch	
Hühnerei	
Sellerie	

Klasse 6 für Erdnuss; es erfolgte eine Diätberatung sowie die Verordnung eines Notfallset (Fenistil Tropfen, Celestamine liquidum, Primatene mist Dosieraerosol).

Im März 2006 kam es erneut zu einer anaphylaktischen Reaktion (NAW-Einsatz, Intensivstation) etwa eine halbe Stunde nach dem Verzehr eines Döner mit gewürzter Hackfleisch-Gemüsefüllung sowie anschließend Vanille-, Schokoladen- und Walnusseis. Sowohl den Döner als auch die Eissorten hatte der Junge zuvor ohne Probleme zu sich genommen.

Diagnostik (☉ Tab. 1)

Intrakutantest: Erdnuss Quaddelgröße > 50 mm, milde systemische Reaktion!

Serologie: Gesamt IgE 474 kU/l, Rast-Klasse 5 Erdnuss

Orale Provokation: Sojamilch (kumulativ 360 ml), Haselnuss, Walnuss, Eishörnchen, Glutamat: negativ

Verlauf

Auf Grund der zweimaligen schweren anaphylaktischen Reaktion innerhalb eines halben Jahres trotz Diätberatung bei hochgradiger Allergie auf Spuren von Erdnuss wurde nach eingehender Beratung mit Eltern, Hausarzt und dem Medizinischen Dienst der zuständigen Krankenkasse ab Juli 2006 eine Therapie mit dem rekombinanten humanisierten monoklonalen Anti-IgE-Antikörper Omaluzimab (Xolair®) als „off-label-use“ eingeleitet (1 ×/Monat 300 mg = 2 Ampullen).

Bei schweren Erdnussallergikern sind auch in Deutschland tödlich verlaufende Zwischenfälle bei unbewusstem Verzehr beschrieben [1]. In diesem Fall lassen die Recherchen der Eltern vermuten, dass in der Eisdielen eine unbeabsichtigte Kontamination der Hasel- und Walnüsse durch Erdnüsse erfolgt ist (Lagerung in der gleichen Schüssel) (☉ Tab. 2).

Procedere

Im Juli 2007 erfolgte unter intensivmedizinischer Überwachung plazebokontrolliert und verblindet (Kartoffelbrei) eine Reexposition in ansteigender Dosierung bis zu 1/2 Erdnuss; dabei kam

es lediglich zu leichten Symptomen eines oralen Allergiesyndroms.

Die Omalizumab-Medikation wird fortgeführt, seit Januar 2008 erfolgt der Versuch einer spezifischen oralen Toleranzinduktion mit Erdnuss, mit vorsichtiger Steigerung der Dosis in wöchentlichen Abständen. Falls diese erfolgreich verläuft, soll versucht werden, allmählich die Omalizumab-Medikation zu reduzieren.

Wirkungsweise der Anti-IgE Therapie

Omalizumab (Xolair®) ist ein monoklonaler Antikörper der unspezifisch zirkulierendes IgE bindet. Es kommt zur Bildung von Immunkomplexen aus Anti-IgE und IgE, die nicht an den Mastzellrezeptoren für IgE binden können. Dadurch bleibt die Mastzellaktivierung mit Mediatorausschüttung aus, der Serumspiegel an freiem IgE sinkt und die Rezeptorexpression auf den Mastzellen und Basophilen wird reduziert.

Ähnlich wie die inhalativen Steroide führt Omalizumab zu einer deutlichen Reduktion der entzündlichen Effektorzellen, besonders der Eosinophilen [2].

Die Summe der Einzeleffekte erklärt den Wirkmechanismus auch bei der Anaphylaxie als Maximalvariante der IgE-vermittelten Soforttypreaktion: prophylaktisch, nicht symptomatisch – aber auch nicht kausal!

Off-label-use

Unter diesem Begriff versteht man die Anwendung eines zugelassenen Arzneimittels außerhalb des Zulassungsbereiches. Grundsätzlich werden die Kosten von der gesetzlichen Krankenversicherung nicht übernommen; Ausnahme (nach Bundessozialgericht-Urteil vom 19.03.02), wenn

- ▶ es um die Behandlung einer schwerwiegenden (lebensbedrohlichen oder auf Dauer die Lebensqualität nachhaltig beeinträchtigenden) Erkrankung geht und
- ▶ keine andere Therapie verfügbar ist und
- ▶ aufgrund der Datenlage die begründete Aussicht auf einen Behandlungserfolg (kurativ oder palliativ) gegeben ist.

Zu den Punkten 1 und 2 ist anzumerken, dass unstrittig eine potenziell lebensbedrohliche Erkrankung vorliegt; eine spezifische Immuntherapie (Hyposensibilisierung) ist bislang nicht etabliert [3] und die Therapie mit dem Notfallset hat sich als nicht ausreichend wirksam erwiesen.

Punkt 3 ist erfüllt, wenn entweder

die erweiterte Zulassung bereits beantragt ist und Ergebnisse einer kontrollierten Prüfung der Phase III (gegenüber Standard und Placebo) vorliegen und die klinische Wirksamkeit bzw. der Nutzen bei vertretbaren Risiken belegt ist (trifft für Omalizumab nicht zu)

oder außerhalb eines Zulassungsverfahrens Erkenntnisse vorliegen, die über Qualität und Wirksamkeit eines Arzneimittels in dem neuen Anwendungsgebiet zuverlässige und wissenschaftlich vertretbare Aussagen zulassen und aufgrund derer in der

Intrakutantest	Monat	7'06	10'06	1'07	7'07
Erdnuss		> 50	13 (1:10)	20	20
Histamin		15	15	13	15
0,9%-NaCl		0	0	0	0

Tab. 2 Verlauf Intrakutantest (Quaddelgröße in mm)

einschlägigen Fachliteratur Konsens über den voraussichtlichen Nutzen besteht (trifft für Omalizumab zu) [4,5].

Es existieren für folgende off-label-Indikationen publizierte Beobachtungen oder Studien zum klinischen Einsatz von Omalizumab:

IgE-vermittelte Nahrungsmittelallergie, atopische Dermatitis, Kälteurticaria, Mastocytose, Latexallergie, spezifische Immuntherapie und Rhinitis allergica [6].

Die bisherigen Ergebnisse lassen vermuten, dass dieses neue Wirkprinzip das therapeutische Arsenal des Allergologen in ausgewählten Fällen erheblich bereichern wird.

Literatur

- 1 Buhl T, Kampmann H, Fuchs T. Tod durch Erdnussallergie nach Konsum eines einzeln verpackten Müsliriegels, gesetzeskonform ohne Deklaration der Inhaltsstoffe. *AllergoJ* 2006; 15: 572–574
- 2 Hamelmann E. Wirkungsweise und Pharmakodynamik von Anti-IgE. *Allergologie* 2007; 30: 315–322
- 3 Fleischer DM, Conover-Walker MK, Christie L. Peanut allergy: recurrence and its management. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1195–1201
- 4 Leung DY, Sampson HA, Yunginger AW et al. Avon longitudinal study of parents and children study team. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med* 2003; 348: 986–993
- 5 Sampson HA. A Phase II randomised, double-blind, parallel group, placebo controlled oral food challenge trial of Xolair (omalizumab) in peanut allergy (TOPS). *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 461
- 6 Werfel T. Klinische Beobachtungen zur Wirksamkeit von Anti-IgE-Antikörpern bei Hauterkrankungen, Nahrungsmittel- und Latexallergien. *Allergologie* 2007; 30: 360–366