

## Wirksamkeit des Anti-IgE-Antikörpers Omalizumab bei Kindern und Jugendlichen mit multiplen Nahrungsmittelallergien: teuer und bisher unbefriedigend [CME]

Die Prävalenz von Nahrungsmittelallergien betrifft in Deutschland etwa 4% der Kinder und 4% der Erwachsenen <sup>[1]</sup>, in den USA sogar 8% der Kinder und 10% der Erwachsenen <sup>[2]</sup>. Weit mehr als 30% der Betroffenen sind gegen mehr als ein Lebensmittel allergisch. Die häufigsten Auslöser sind Eier, Kuhmilch, Erdnüsse, Haselnüsse und Weizen, wobei Erdnuss- und Haselnussallergien besonders häufig mit schweren anaphylaktischen Reaktionen verlaufen. Schon kleinste Spuren von Nüssen können allergische Kinder einem lebensbedrohlichen Risiko aussetzen. Anders als bei Milch, Weizen und Eiern entwickelt sich bei Nüssen im Laufe des Lebens selten eine Toleranz. Die aktuelle Leitlinie zum Management von IgE-vermittelten Nahrungsmittelallergien von 2021 empfiehlt neben strikter Allergenkarenz das Mitführen von Antiallergika incl. eines Notfallsets <sup>[1]</sup>.

Im Jahr 2020 wurde zur Hyposensibilisierung bei Erdnuss-Allergie Palforzia<sup>®</sup> zugelassen, eine orale Zubereitung mit Erdnussallergenen; es steht noch unter besonderer Beobachtung (schwarzes Dreieck). Wir haben dazu berichtet <sup>[3]</sup>. Allerdings werden auch nach einer Hyposensibilisierung mit Erdnuss-Protein schwere anaphylaktische Reaktionen nach Exposition beobachtet, weit mehr als in einem Vergleichskollektiv mit Allergenkarenz <sup>[4]</sup>. Die Situation ist also weiterhin unbefriedigend.

Omalizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper gegen Immunglobulin E (Anti-IgE), der für die Therapie des allergischen Asthmas ab einem Alter von 6 Jahren und bei chronischer Urtikaria ab einem Alter von 12 Jahren zugelassen ist (Xolair<sup>®</sup>/Novartis); in kleineren Studien war es auch bei Lebensmittelallergien wirksam <sup>[5]</sup>. Daher wird es nun auch in dieser Indikation geprüft.

Für Kinder <6 Jahren liegen lt. Fachinformation keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Omalizumab vor. In klinischen Studien mit Kindern im Alter von 6 bis <12 Jahren waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen Kopfschmerzen, Fieber und Schmerzen im Oberbauch (ca. 3 bis 6%) von leichter bis mittelschwerer Intensität.

In der doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Multicenter-OUTMATCH-Studie wurde die Wirksamkeit von Omalizumab bei Kindern mit multiplen Lebensmittelallergien, darunter auch gegen Erdnüsse, untersucht. Die Studie verläuft in drei Phasen; die Ergebnisse der ersten Stufe wurden jetzt veröffentlicht <sup>[6]</sup>.

**Studiendesign:** An 10 Zentren in den USA wurden Personen untersucht, die im Screening nachweislich allergisch gegen Erdnüsse waren und mindestens zwei weitere Allergien gegen Nahrungsmittel hatten: gegen Cashewnuss, Milch, Ei, Walnuss, Weizen oder Haselnuss. Zur Objektivierung wurde die Schwellendosis ermittelt, die jeweils zu mittelschweren und schweren Symptomen führte<sup>[7]</sup>, wie Lippen- oder Gesichtsödeme, generalisierte Urtikaria, Dyspnoe, Engegefühl im Hals, anhaltende mäßige bis schwere Bauchschmerzen, Erbrechen, Vigilanzänderungen und/oder signifikante Hypotonie.

Einschlusskriterium war eine allergische Reaktion auf  $\leq 100$  mg Erdnussprotein und  $\leq 300$  mg auf zwei weitere Nahrungsmittelallergene; diese wurden jeweils zur Testung doppelblind verabreicht. Ausschlusskriterien waren schweres Asthma, eine anaphylaktische Reaktion mit Bewusstseinsverlust oder Intubation im Zusammenhang mit einem der getesteten Allergene in der Vorgeschichte sowie eine Immuntherapie in den 6 Monaten zuvor.

In einer 2:1-Randomisierung erhielten die Teilnehmer alle 2 bis 4 Wochen entweder Omalizumab s.c. gespritzt über insgesamt 16 bis 20 Wochen oder Plazebo. Die Omalizumab-Dosis wurde nach Körpergewicht und IgE-Konzentration berechnet. Danach wurden die Allergen-Provokationstests über 4 Wochen unter fortgesetzter Injektion wiederholt.

Der primäre Studienendpunkt war der Verzehr einer Einzeldosis von 600 mg Erdnussprotein (oder mehr) ohne das Auftreten einer allergischen Reaktion. Sekundäre Endpunkte waren der symptomfreie Verzehr von Cashewnuss, Milch und Ei in einer Dosis von jeweils  $\geq 1.000$  mg; weitere Endpunkte waren der symptomfreie Verzehr von 4.000 mg von einem, zwei oder drei Allergenen sowie die Zahl der verträglichen Allergene in den Dosisstufen  $\geq 600$  mg,  $\geq 1.000$  mg bzw.  $\geq 2.000$  mg. Die ersten 60 Personen, die diese erste Stufe absolviert hatten, wurden zunächst in einem offenen Design über weitere 24 Wochen nachverfolgt, um die Nachhaltigkeit der protektiven Wirkung unter erneuter Provokation zu evaluieren.

Während der gesamten Beobachtungsphase mussten die Allergene in der täglichen Ernährung strikt gemieden werden. Die Studie wurde während der COVID-Pandemie nach positiver Interimsanalyse vorzeitig abgebrochen (180 statt 225 Teilnehmer). Das Biotechnologie-Unternehmen Genentech und Novartis hatten die Studienmedikation ohne Einfluss auf die Studiauswertung finanziert.

**Ergebnisse:** In der Zeit von September 2019 bis November 2022 wurden von 462 gescreenten Personen (Alter 1-55 Jahre) 180 eingeschlossen; davon waren 177 Kinder oder Jugendliche im Alter von 1-17 Jahren (median 7 Jahre; männlich 56%). Die meisten waren Atopiker oder Asthmatiker mit hohem Gesamt-IgE von median 700 IU/ml. In beiden Kollektiven bestand bei Studieneinschluss eine etwa gleich niedrige Allergentoleranz von median 10-65 mg pro getestetem Nahrungsmittel. 58% erhielten Omalizumab alle 2 Wochen in einer medianen Dosis von 300 mg, 42% alle 4 Wochen in einer medianen Dosis von 225 mg (die empfohlene Maximaldosis bei allergischem Asthma beträgt 600 mg alle zwei Wochen).

In der Omalizumab-Gruppe erreichten 79 von 118 Personen (67%) den primären Endpunkt – d.h. die Toleranz von mindestens 600 mg Erdnussprotein in einer kumulativen Dosis von 1.044 mg ohne

allergische Reaktion, was einem Verzehr von rund 4 Erdnüssen entspricht. In der Placebogruppe waren es 4 von 59 (7%) (Differenz: 60%-Punkte; 95%-Konfidenzintervall = CI: 47-70;  $p < 0,001$ ).

Bei den sekundären Endpunkten waren die Ergebnisse ähnlich: Cashewnuss 41% vs. 3%, Milch 66% vs. 10% und Ei 67% vs. 0% (jeweils  $p < 0,001$ ). Etwa 44% konnten die maximale kumulative Dosis von 6.044 mg tolerieren (etwa 25 Erdnüssen entsprechend). Diese Mengen dürften höher sein als bei einer akzidentellen Allergen-Exposition<sup>[8]</sup>.

Unter Omalizumab konnten außer Erdnüssen auch andere Allergene besser toleriert werden: so vertrugen 80% eine kumulative Dosis von 1.044 mg eines der anderen getesteten Nahrungsmittel, 69% konnten jeweils 1.044 mg von zwei und 47% von jeweils drei Allergenen symptomlos vertragen. Das entspricht einer Exposition von mehr als einer ganzen Nuss, einem Bissen Kuchen aus Weizenmehl oder einem Schluck Milch.

Die Lebensqualität nach dem Score der „Food Allergy Quality of Life questionnaires“ war am Ende der ersten Stufe dieser Studie nicht verbessert<sup>[9]</sup>. Dies verwundert nicht, denn mit dem auch weiterhin erforderlichen strikten Vermeiden dieser Allergene bestand weiterhin eine erhebliche Einschränkung und Belastung im Alltag. Unter Omalizumab traten häufiger Irritationen an der Injektionsstelle auf als unter Placebo; darüber hinaus gab es keine weiteren Nebenwirkungen.

Die Autoren räumen selbstkritisch ein, dass die meisten Studienteilnehmer weiße Amerikaner waren, sodass die Ergebnisse nicht verallgemeinert werden können.

In der 2. Studienphase wird Omalizumab bei Patienten mit multiplen Nahrungsmittelallergien gegen eine orale Immuntherapie über 52 Wochen verglichen. In der 3. Phase wird dann erprobt, ob es möglich ist, nach einer Behandlung mit Omalizumab oder einer oralen Immuntherapie die allergieauslösenden Nahrungsmittel wieder in den Speiseplan der allergischen Personen aufzunehmen. Die 3. Phase liefert dann möglicherweise auch Antworten auf wichtige offene Fragen, z.B. ob durch diese Behandlungen weniger anaphylaktische Reaktionen auftreten.

Ein Kommentator der Studie<sup>[10]</sup> weist darauf hin, dass sich die Betroffenen und ihre Eltern Therapien wünschen, die nicht nur einen Schutz im Alltag bieten, in dem sie das Risiko für akzidentelle allergische Reaktionen senken, sondern auch, dass sich ihre Lebensqualität verbessert. Dies sei erst der Fall, wenn weniger Einschränkungen bei der Ernährung hingenommen werden müssen. Außerdem sei nach 40-44 Wochen die Schwelle bis zur allergischen Reaktion, speziell auf Erdnüsse, bei 45% der Behandelten noch auf dem Niveau nach 16-20 Wochen; bei 34% lag sie darüber und bei 21% sogar darunter. Das lässt an der Langzeitwirkung der Therapie mit Omalizumab zweifeln, aus unserer Sicht auch im Hinblick auf die hohen Therapiekosten: Der Preis für eine Spritze mit 150 mg liegt bei fast 600 €, eine Injektion von 300 mg alle zwei Wochen würde entsprechend zu Jahrestherapiekosten von fast 30.000 € führen.

## Fazit

Eine 16-wöchige s.c. Behandlung mit dem Anti-IgE-Antikörper Omalizumab erhöhte bei Kindern und Jugendlichen mit multiplen Nahrungsmittelallergien die Reaktionsschwelle für Erdnuss- und andere häufige Nahrungsmittel-Allergene wirksamer als Plazebo. Weil trotzdem weiterhin die betreffenden Allergene strikt vermieden werden mussten, verbesserte sich die Lebensqualität nicht. Ob diese teure Behandlung den Betroffenen auch mehr Sicherheit im Alltag bietet, ist zweifelhaft.

## Literatur

1. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/061-031L\\_S2k\\_Management\\_IgE-vermittelter\\_Nahrungsmittelallergien\\_2022-02.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/061-031L_S2k_Management_IgE-vermittelter_Nahrungsmittelallergien_2022-02.pdf) ([Link zur Quelle](#))
2. Gupta, R.S., et al.: Pediatrics 2018, 142, e20181235. ([Link zur Quelle](#))
3. AMB 2020, 54, 43. ([Link zur Quelle](#))
4. Chu, D.K., et al. (PACE = Peanut Allergen immunotherapy, Clarifying the Evidence: Lancet 2019, 393, 2222. ([Link zur Quelle](#))
5. Dantzer, J.A., et al.: J. Allergy Clin. Immunol. 2023, 151, 1. ([Link zur Quelle](#))
6. Wood, R.A., et al. (OUtMATCH = Omalizumab as Monotherapy and as Adjunct Therapy to Multi-Allergen OIT in Food Allergic Participants): N. Engl. J. Med. 2024, 390, 889. ([Link zur Quelle](#))
7. Chinthrajah, R.S., et al.: J. Allergy Clin. Immunol. 2022, 149, 2166. ([Link zur Quelle](#))
8. Houben, G.F., et al.: Food Chem. Toxicol. 2020, 146,111831. ([Link zur Quelle](#))
9. Flokstra-de Blok, B.M.J., et al.: J. Allergy Clin. Immunol. 2008, 122, 139. ([Link zur Quelle](#))
10. Wong, G.W.K.: N. Engl. J. Med. 2024, 390, 946. ([Link zur Quelle](#))