



Ervaringen uit de echte wereld met Pinda Orale Immunotherapie: Geleerde lessen uit de behandeling van 270 Patiënten

Richard L. Wasserman, MD, PhD, Angela R. Hague, PA-C, Deanna M. Pence, RRT, Robert W. Sugerman, MD, Stacy K. Silvers, MD, Joanna G. Rolan, PA-C, and Morley Herbert, PhD Dallas and Austin, Texas.

Wat is er al bekend over dit onderwerp?

Prospectieve gecontroleerde onderzoeken hebben de veiligheid en werkzaamheid van pinda orale immunotherapie vastgesteld in een onderzoek omgeving.

Wat voegt dit artikel toe aan onze kennis?

De ervaring die hier is gemeld, blijkt uit een privé-allergiepraktijk dat pinda orale immunotherapie kan worden uitgevoerd in een klinische omgeving met resultaten vergelijkbaar met die verkregen in een onderzoek omgeving.

Hoe beïnvloedt deze studie de huidige managementrichtlijnen?

Richtlijnen voor klinische praktijk, afgeleid van gecontroleerd klinische proeven, kunnen worden geïnformeerd door praktijkervaring in een particuliere allergiepraktijk.

ACHTERGROND:

Pinda-allergie (PA) is een significante en toenemend probleem, interfererend met psychologische ontwikkeling en gezinsleven. De standaardaanbeveling om pinda's te vermijden producten en hebben vaak toegang tot injecteerbare epinefrine ontoereikend. Orale immunotherapie voor PA is formeel bestudeerd. Klinische observaties van allergeenimmunotherapie hebben herhaaldelijk verbeterde patiëntenzorg.

DOEL:

Het doel van deze studie was om te rapporteren waarnemingen over de behandeling van 270 patiënten met PA voorbij 8,5 jaar.

METHODEN:

Dit is een retrospectieve recordreview van patiënten begin van pinda orale immunotherapie tussen 1 januari 2009, en 1 juni 2017, goedgekeurd door het instituut van Noord-Texas Review Board.



RESULTATEN:

Een totaal van 270 patiënten van 4 tot 18 jaar bestaande uit 107 meisjes en 163 jongens werden behandeld. Een totaal van 214 van 270 patiënten (79%) voltooiden escalatie van immunotherapie. Leeftijd ($P < .001$) en pinda-IgE ($P < .001$) komen omgekeerd overeen met voltooiing van dosisverhoging. Epinefrine-behandelde reacties in 63 en geïsoleerde gastro-intestinale symptomen bij 101 patiënten, respectievelijk waren de meest voorkomende bijwerkingen van de behandeling maar belette succes niet. Peanut IgE daalde met 65% na 3 jaar onderhoudsbehandeling en 14 van de 214 patiënten (6,5%) konden langdurige niet-reagerende prestaties bereiken.

CONCLUSIES:

In een praktijkomgeving voor allergie, 79% van patiënten kunnen een pinda-desensitisatieprotocol voltooien en houdt de gedesensibiliseerde toestand voor onbepaalde tijd met dagelijks dosering. Met de juiste planning en voorzorgsmaatregelen, pinda mondeling immunotherapie kan worden uitgevoerd in een kantoor voor allergie. Voorzichtig observaties van klinische behandeling kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van effectieve behandelstrategieën.

INTRODUCTIE

In de 7 jaar tussen de publicatie van een hoofdartikel waarin staat dat pinda orale immunotherapie (POIT) nog niet klaar was klinisch gebruik¹ en

PA	= Pinda Allergie
OIT	= Oraal Immuno Therapie
POIT	= Pinda Oraal Immuno Therapie
ELORS	= Eosinofiel Oesophagitis - Oraal Immunotherapie - Gerelateerde Syndroom
ETR	= Epinefrine Related Reaction
PP	= Pinda Eiwit (Proteïne)

een beoordeling van immunotherapie voor voedselallergie, 2 er zijn minstens 200 meldingen van immunotherapie geweest voor allergie voor verschillende voedingsmiddelen. De conclusies van eerdere verslagen^{3,4} op de psychosociale impact van voedselallergie zijn ondersteund door aanvullende onderzoeken naar pesten met voedselallergieën⁵ en verminderde kwaliteit van leven van de familie.⁶ Gedurende die periode waren er meer dan 1.000.000 spoedeisende hulp bezoeken voor voedselallergie reacties.⁷ De ramingen van de Food and Drug Administration dat er door voedselallergie 150 doden per jaar zijn.⁸ Het is duidelijk dat er is behoefte aan een alternatief voor het standaard vermijden managementstrategie.^{2,9} Hoewel eerdere rapporten van prospectieve, gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken van POIT hebben dat ongeveer aangetoond 80% van de patiënten kan ongevoelig zijn, elk rapport over voedselallergie immunotherapie geeft een enigszins andere benadering weer: verschillen in de vorm van voedsel, toedieningswegen, dosering schema's, duur van onderhoudsdosering en uitkomstmaten.¹⁰⁻¹³ Geen enkele studie heeft het ideaal of



zelfs nog aangetoond voedselallergie-immunotherapie-algoritme. Subcutane aeroallergen-immunotherapie werd toegepast voor meer dan 100 jaren voordat brede overeenstemming over de beste werkwijzen werd bereikt.¹⁴ Die overeenkomst was gebaseerd op informatie die van beide is afgeleid prospectieve, gecontroleerde onderzoeken met een beperkt aantal patiënten en zorgvuldige klinische observaties van patiënten in behandeling dat heeft belangrijke praktische informatie gegenereerd. In een poging om bijdragen aan de kennisbasis over POIT, rapporteren we waarnemingen bij 270 pinda-allergische patiënten behandeld met orale immunotherapie (OIT).

METHODEN

We rapporteren een retrospectieve medische beoordeling (goedgekeurd door de North Texas Institutional Review Board) van 270 opeenvolgende patiënten die tussen 1 januari 2009 en juni 2017 POIT-behandeling heeft ontvangen³⁰, in een enkele allergie / immunologiepraktijk en goedgekeurd worden opgenomen. Zes patiënten weigerden de recordreview en zijn dat niet gerapporteerd. Aan elke ouder en patiënt is verteld dat de zorg standaard is pinda-allergie was vermijding en paraatheid voor het behandelen van reacties. Verder werd uitgelegd dat POIT geen standaardbehandeling is en ook niet onderzoek en wordt niet aanbevolen in de richtlijnen voor voedselallergieën.¹⁵ Discussies bevatten verwijzingen naar de onbewezen aard van de behandeling, de beperkte klinische ervaring, de reden voor POIT, en de onzekerheid van de lange termijn uitkomst (desensibilisatie vs. tolerantie) en het risico op anafylaxie en eosinofiel oesofagitis of een eosinofiel oesophagitis - oraal immunotherapie - gerelateerde syndroom (ELORS). Na deze discussie, een document met geïnformeerde toestemming werd ondertekend. Een totaal van 96,7% van de patiënten had een voorgeschiedenis van een IgE-gemedieerd reactie, had 70,7% anafylaxie, graad 2-4 en 26 van 270 (9,6%) had een positieve pinda-uitdaging binnen 2 jaar na begin POIT. Allen hadden een ondersteunende pinda-allergietest (in vitro of in vivo) voor het begin van de behandeling (tabel I). Geen enkele patiënt werd uitgesloten van de behandeling vanwege de ernst van hun vorige reactie (s) of pinda-specifieke IgE (PSIgE) - concentratie. Een totaal van 268 van 270 patiënten waren ouder dan 5 jaar. Andere atopische diathesen werden behandeld zoals aangegeven maar geen voorbehandeling werd specifiek gebruikt voor POIT (bijv. dagelijkse antihistaminica of omalizumab). Patiënten met een voorgeschiedenis van eosinofiele oesofagitis of gastro-enteritis, maar geen andere atopische aandoeningen, waren uitgesloten. Het eerste behandelingsprotocol was gebaseerd op eerder gebruikt benaderingen¹⁷⁻¹⁹ en is gerapporteerd.¹⁶ Periodiek het protocol werd aangepast op basis van observaties van patiëntervaringen. (Voor de protocollen die werden gebruikt aan het begin en aan het einde van de waarneming periode, zie Tabel E1 in de Online Repository van dit artikel op www.jaciinpractice.org.) Alle patiënten werden behandeld met hetzelfde protocol dat was van kracht ten tijde van de behandeling. De behandeling begon met een suspensie van pinda-meel in Kool-Aid met 2,5 mg pinda-eiwit (PP) (op basis van



het pakket label). Naarmate de dosis PP steeg, wisselden andere vormen van pinda's het verstrekken van equivalente doses van PP werden gebruikt (voor equivalente doses van pinda-producten, zie tabel E2 in de online repository van dit artikel op www.jaci-inpractice.org). Alle dosisverhogingen werden toegediend onder directe observatie, aanvankelijk gedurende 60 minuten en later voor 45 minuten (zie hieronder), op de behandlingsplaats. Patiënten die een verhoogde dosis ontving de nieuwe dosis tweemaal daags voor een minimum van 1 week (langer als dosisverhogingen werden vertraagd door ziekte of reacties) en keerde vervolgens terug naar de site voor een dosisverhoging. Alle patiënten bereikten een doel-dosis van 3000 mg PP (99% van de patiënten), en vervolgens onderging een uitdaging van 6000 mg PP, waarna ze vervolgens met een dosis van 2000 mg begonnen PP-onderhoudsdosis die een of twee keer per week thuis werd toegediend dag voor minimaal 3 jaar. Het behandelteam heeft beslissingen genomen met betrekking tot dosisaanpassingen en stopzetting van de behandeling op de basis van hun gezamenlijk klinisch oordeel. Geplande follow-up was 1 maand na het bereiken van onderhoud en elke 6 maanden daarna. Patiënten / ouders kregen de opdracht om de site op de hoogte te stellen van eventuele reacties die significanter zijn dan voorbijgaande, zelf-beperkte orale jeuk, of buikpijn. Patiënten werden geïnstrueerd om oefeningen te vermijden 2 uur na inname van hun pindadosis en om contact op te nemen met de behandeling site in geval van ziekte of medische procedure om de dosis te bespreken aanpassing. Alle gemelde bijwerkingen werden vastgelegd in het medisch dossier. Patiënten hielden echter geen dagelijks dagboek bij van bijwerkingen. Aanvankelijk waren de criteria voor het gebruik van epinefrine elke episode van braken, ademhalingsymptoom of angio-oedeem met of zonder urticaria. Naarmate we meer ervaring opdoen, de criteria voor epinefrine gebruik evolueerde tot parallele huidige aanbevelingen voor voedselallergische reacties.¹⁵ Statistische analyses werden uitgevoerd met behulp van SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC).

RESULTATEN

Tweehonderdzeventig patiënten werden behandeld in een enkele allergie / immunologie praktijk meer dan 8,5 jaar. Demografische kenmerken, voorbehandeling IgE-niveaus en reactiegeschiedenis worden gepresenteerd in Tabel I. De meeste behandelde patiënten waren jonger dan 10 jaar (Figuur 1, A). Het PSIgE-niveau van de voorbehandeling vertoonde een bimodaal distributie (Figuur 1, B), met 69 patiënten (26%) met een PSIgE-niveau van meer dan 100 kU / ml. De dispositie van de patiënten die hierin worden vermeld, is weergegeven in Figuur 2. Op de uiterste dataoverdrachtsdatum, van de 270 patiënten wie de behandeling startte, 40 was gestopt, 8 zorg overgedragen naar een andere praktijk, 8 werden verloren aan follow-up tijdens escalatie, en 214 waren geëscaleerd naar de beoogde dosis. Vijfentwintig patiënten was stopgezet en 33 werden tijdens de follow-up verloren onderhoudstherapie.



Behandeling ervaring

De behandelingservaring van de patiënt is samengevat in Tabel II. Honderdtwintig van de 214 patiënten die hun doelwit bereikten dosis deed dit in 6 maanden of minder en 93% (198 van 214) deed dit in Minder dan 1 jaar. Eenentachtig procent (214 van 262) van evalueerbaar patiënten die een eerste dosis pinda kregen bereikten de geplande doel-dosis van PP (3000 mg voor 211 van 214 patiënten). Drie patiënten bereikten een gepland verlaagd doelwit van 2000 mg. Allemaal patiënten die de doelwaarde van 3000 mg hadden bereikt, werden uitgedaagd met 6000 mg PP en op één na alle patiënten de uitdaging gepasseerd (4 bij een tweede poging). Eén patiënt die de 6000 mg PP niet heeft gehaald uitdaging twee keer voortgezet op onderhoud ondanks het falen van de uitdaging. De meeste patiënten die de escalatiedoel-dosis hebben bereikt geslaagd voor een uitdaging van 6000 mg PP, bleef het onderhoud therapie en mochten vrij pinda-advertenties opnemen libitum in hun dieet hoewel veel beperkt pinda consumptie tot de benodigde 2000 mg per dag vanwege smaakaversie. Drie van de 270 (1%) patiënten escaleerden naar een verlaagd doelwit bij ouderlijke verzoek en 13 van 211 (6%) verminderde hun onderhoud dosis vanwege smaakaversie.

Bijwerkingen

Epinefrine-behandelde reacties. Honderd epinefrine treated (behandelde) reacties (ETRs) kwamen voor bij 63 van de 270 (23%) patiënten tijdens escalatie. Er vonden 37 van de 100 escalatie-ETR's plaats op kantoor. Vijfenzestig procent van de patiënten met een ETR had slechts 1 ETR. Vijf van de 100 ETRs vereisten 2 doses epinefrine en 2 vereiste 3 doses. Geen reactie vereist meer dan 3 epinefrinedoses of intraveneuze vloeistoffen. Hoewel ETR's een waren belangrijkste reden voor stopzetting van de behandeling, 75% van de patiënten die ervaren dat een ETR hun streef dosis bereikte. Geen van beide leeftijd of geschiedenis van anafylaxie was significant geassocieerd met ETR's (respectievelijk $P = \frac{1}{4}$, 904 en .371). In tegenstelling, intermitterend astma en hogere PSIgE-spiegels verhoogden het risico op ETR's ($P = \frac{1}{4}$.035 en .019, respectievelijk) die optreden tijdens escalatie. Achtentwintig patiënten ondervonden een ETR tijdens onderhoud, met 30% (18 van de 60) van die tijdens de eerste 6 maanden na het bereiken van onderhoud. Ongeveer een derde van het onderhoud ETR's vonden plaats omdat patiënten zich niet aan de postdosisoefening of dosisaanpassing tijdens ziekterichtlijnen. De rest van onderhouds-ETR's vond plaats zonder een geïdentificeerde oorzaak. ELORS. Tijdens deze behandeling, af en toe, tijdelijk, mild, zelf beperkt abdominaal ongemak werd gemeld. Meer significant, tijdens escalatie, 37 patiënten (13,7%) ervoer een consistente ELORS20 gekenmerkt door episodisch braken meer dan 2 uur na toediening. Eén patiënt ontwikkelde ELORS tijdens onderhoud en beëindigde therapie. Dertien van de 16 patiënten voor wie gegevens beschikbaar waren, aangetoond toename van perosinofielen in het perifere bloed (3% -478% van de uitgangssituatie). De behandeling werd voortgezet bij 21 patiënten met ELORS, met 13 het bereiken van hun escalatiedoel. Vijf van de acht die zijn gestopt deed dit vanwege ELORS. Twee zijn om andere redenen stopgezet en 1 overgedragen zorg



nadat de escalatie met succes is hervat. De gemiddelde tijd tot onderhoud voor patiënten met ELORS was 69,4 ± 31,8 weken in tegenstelling tot de groep als geheel waarvan het gemiddelde tijd tot onderhoud was 31,3 ± 29,3 weken. ELORS werd meestal klinisch gediagnosticeerd (34 van 37 [92%]) na 2 vroege patiënten werden gebiopteerd en patiënten werden behandeld de basis van hun symptomen. Symptomen verdwenen bij de meeste patiënten volgende dosisverlaging. Achttien van de 37 patiënten met ELORS werden behandeld met korte kuren (1-4 weken) van een protonpomp remmer en 1 patiënt ontving een oraal corticosteroïde voor minder dan 14 dagen. Geen van de 35 patiënten (2 overgedragen zorg) met ELORS voor wie hij een follow-up had, hadden aanhoudende symptomen of vereiste langdurige therapie. Echter, vanwege deze patiënten werden niet gebioopt nadat ze asymptomatisch werden, we kunnen dat niet zeker dat de veronderstelde eosinofiele infiltraten waren opgelost. De meeste ELORS-afleveringen (21 van 37 [57%]) gepresenteerd bij een PP dosis tussen 2 mg en 10 mg (mediaan, 10,25 mg; bereik, 0,1-1000 mg), terwijl ETR's voornamelijk bij hogere concentraties voorkomen doses (figuur 3). Noch leeftijd noch geschiedenis van anafylaxie was significant geassocieerd met ELORS ($P = .570$ en $.546$, respectievelijk). Daarentegen, intermitterend astma en hoger PSIgE niveaus verhoogden het risico van ELORS ($P = .014$ en $<.001$, respectievelijk) die optreden tijdens escalatie.

Kleine bijwerkingen

Bijwerkingen zoals intercurrente ziekte, milde buik ongemak, urticaria zonder aanvullende symptomen of orale pruritus werden niet formeel vastgelegd. Een totaal van 157 patiënten (58% van het totaal) meldde 330 reacties die niet nodig waren epinefrine.

Escalatie naar de doeldosis

De kansratio's voor het bereiken van het escalatiedoel waren berekende controle voor covariaten van leeftijd, geslacht, geschiedenis van anafylaxie, voorbehandeling PSIgE-niveau, ontwikkeling van ELORS, en aanwezigheid van astma (persistent en intermitterend) (zie Tabel E3 in de online repository van dit artikel op www.jaciinpractice.org). Voor elk jaar een verhoging van de leeftijd van de patiënt (Figuur 4) was er een afname van 17% van de oddsratio van bereiken het escalatiedoel ($P <.001$). Een toename van 1 KU / L in de voorbehandeling PSIgE-niveau leidde tot een daling van 2% ($P <.001$) in de waarschijnlijkheid om de doeldosis te bereiken (zie figuur E1 in dit artikel) Online Repository op www.jaciinpractice.org). Ontwikkeling van ELORS tijdens escalatie aanzienlijk verminderd de waarschijnlijkheid van het bereiken van onderhoud ($p <.001$). Geslacht ($P = .730$), geschiedenis van anafylaxie ($P = .260$), en, in tegenstelling tot de observatie van Elizur et al21 tijdens melk OIT, astma (intermitterend, $P = .291$, of persistent, $P = .170$) waren niet statistisch significante voorspellers. De volledige multivariate analyses zijn gepresenteerd in tabel E3.

Lange-termijn follow-up



Drieënzestig ETR's deden zich voor bij 28 patiënten bij onderhoud POIT, waarbij 18 meer dan 1 ETR ervaart. Dertien 28 (46%) patiënten die tijdens onderhoudswerkzaamheden een ETR hebben gehad had een ETR tijdens escalatie, terwijl slechts 15 van de 186 (8%) patiënten die zijn geëscaleerd zonder een ETR hadden een ETR tijdens onderhoud ($P < .001$). Veertig procent (25 van de 63) van het onderhoud ETR's vonden plaats tijdens de eerste 6 maanden na het bereiken onderhoud en 57% (36 van 63) tijdens het eerste jaar (zie Figuur E2 in de online repository van dit artikel op www.jaciinpractice.org). Ongeveer 30% van de onderhouds-ETR's opgetreden in verband met een verzuim om het 2 uur te volgen fysieke activiteitslimiet of aanbevelingen voor dosis aanpassing. Multivariate analyse liet zien dat een hogere voorbehandeling PSIgE correleert met het risico van onderhouds-ETR's ($P \frac{1}{4} .003$). Achtenveertig patiënten (18%) stopten de therapie eerder het bereiken van onderhoud en 12% stopte na bereiken onderhoud (tabel III). De meest voorkomende reden om te stoppen escalatie was ELORS (44%) gevolgd door reacties (ETR's, 17%; niet-ETR-reacties, 6%); echter, aversie van smaak en weerstand tegen doseren waren ook redenen om het onderhoud stop te zetten (4%). De invloed van smaakaversie op het stoppen van beslissingen na ETR's of ELORS is niet beoordeeld. Van de 48 patiënten die afgevallen tijdens de escalatie, 31 (65%) had een ETR of ELORS tijdens POIT.

Omdat de minimale duur van het onderhoud is ingesteld op 3 jaar voor aanvang van de behandeling, de 105 patiënten die ontvangen dagelijkse onderhoudsdosering gedurende ten minste 3 jaar waren verder geanalyseerd (tabel IV). De meeste kenmerken van deze patiënten zijn vergelijkbaar met die van de volledige dataset. Weinig patiënten met ELORS zijn echter opgenomen in deze groep. Dit is ten dele een reflectie van onze praktijk, voor de eerste paar jaar, om te stoppen therapie wanneer er een vermoeden van ELORS was.

Peanut-specifiek antilichaam

De grootste verandering in PSIgE-niveau vindt plaats gedurende het eerste jaar van onderhoudstherapie. Ongeveer 47% van de patiënten ervaart een daling van meer dan of gelijk aan 50% op PSIgE-niveau 1 maand na het voltooien van de escalatie. Verlagen in PSIgE-niveau voortgezet tijdens de onderhoudsobservatieperiode maar de veranderingen waren bescheiden. Peanut-component IgE-testen van parallel PSIgE (data niet getoond) en was alleen nuttig bij het bepalen van de voorbehandeling uitdagingen. Vierenveertig van 167 (26%) hadden een toename van het IgE-niveau na 2 maanden onderhoud. Zeven van de 44 (16%) die hadden PSIgE herhaalde een toename ten opzichte van baseline 247 to 870 dagen na het bereiken van onderhoud. Pinda-specifiek IgG4-niveau werd gemeten bij de eerste 54 patiënten. In alle geteste patiënten, de eerste pinda-specifieke IgG4-niveau na het bereiken van onderhoud was meer dan 80 mg / ml. Omdat een commercieel laboratorium werd gebruikt, het pinda-specifieke IgG4-niveau kon niet verder worden gekwantificeerd en de meting werd stopgezet.

Aanhoudende niet-responsiviteit



De mogelijkheid om aanhoudende niet-responsiviteit te tonen, gedefinieerd als het verdragen van 6000 mg PP (24 pinda's) na zorgvuldig het vermijden van pinda's gedurende 30 dagen, werd geaccepteerd bij 19 patiënten. Door de einde van de observatieperiode, de criteria voor het aanbieden van patiënten langdurige niet-responsieve uitdaging omvatte een minimum van 36 maanden onderhoudsdosering, geen ETR's binnen 2 jaar na begin van de 30 dagen vermijdingsperiode, een groter dan of gelijk aan 90% daling in PSIgE-niveau of een pre-challenge PSIgE-niveau van minder dan 1,0 kU / ml. Elf van de 19 patiënten die hier werden gemeld, voldeden eraan criteria. Sommige uitgedaagde patiënten voldeden niet aan deze criteria, maar werden uitgedaagd op verzoek van de ouders. Acht van de 11 patiënten die voldeden aan de criteria getolereerd de uitdaging dosis. Zes van de 8 uitgedaagd patiënten die niet aan deze criteria voldeden, zijn ook geslaagd. Het beste voorspellers van het passeren van de uitdaging waren een PSIgE-voorbehandeling niveau van minder dan 20 kU / L en een pre-challenge PSIgE-niveau van minder dan 1 kU / L. Alle 9 patiënten voldeden aan die PSIgE-criteria de uitdaging. Slechts 5 van de 10 patiënten met voorbehandeling PSIgE niveau van meer dan 20 kU / L en / of een pre-challenge PSIgE-niveau van meer dan 1 kU / L nam de uitdaging aan (tabel IV). Twee patiënten was gestopt met onderhoudsdosering gedurende meer dan 30 dagen vóór 3 jaar therapie en vervolgens besloten om POIT te hervatten. Beide patiënten verdroegen 6000 mg PP bij herintroductie. Hoewel er maar heel weinig patiënten zijn, lijkt het erop dat ze voorbehandeld zijn en pre-challenge PSIgE-niveaus kunnen het te behalen vermogen voorspellen aanhoudende niet-responsiviteit.

DISCUSSIE

Dit rapport is onderhevig aan verschillende beperkingen. Als een retrospectief studie, er zijn potentiële vooroordelen; echter, alle behandelde patiënten (behalve degenen die de toestemming hebben geweigerd) zijn inbegrepen. Hoewel een standaard behandelingsprotocol werd gebruikt, klinici veranderden patiënt behandeling volgens hun oordeel. Daarom dit rapport weerspiegelt echt een feitelijke klinische praktijk. Zevenennegentig procent (261 van 270) van de patiënten werden behandeld op basis van een duidelijke en overtuigende geschiedenis van een IgE-gemedieerde reactie op pinda's of onderging een voorbehandeling pinda-uitdaging. Drie procent (9 van 270) van patiënten werden behandeld op basis van alleen testen; 6 van 9 patiënten hadden een PSIgE-spiegel van meer dan 100 kU / ml. De de resterende 3 patiënten hadden PSIgE-waarden van 9,72, 65,7 en 78,5 kU / ml. Zeven van deze 9 patiënten ondervonden reacties, waarvan 3 met ETR's, tijdens escalatie, bevestiging van hun pinda-allergie. Niettemin, omdat alle patiënten niet werden uitgedaagd voor het begin van POIT, kunnen we niet zeker zijn dat ze waren allemaal pinda-allergisch. Daarom is het gerapporteerde escalatiesucces tarief kan een overschatting zijn. Omdat PSIgE en pinda's specifiek zijn IgG4-niveaus werden gemeten in commerciële laboratoria, PSIgE gerapporteerde niveaus van meer dan 100 kU / ml werden niet getitreerd en specifieke IgG4-niveaus waren niet klinisch bruikbaar. Daarom een PSIgE niveau van meer dan 100 kU / ml kan een PSIgE-



waarde van 105 ku / ml of een PSIgE-waarde van 500 kU / ml. Het netto resultaat van deze beperking zou echter zijn om het negatieve te onderschatten effect van PSIgE-niveau op POIT. Hoewel het melden van de patiënt ervaring van een enkel centrum wordt vaak als een beperking beschouwd, 2 het heeft het voordeel dat alle patiënten zijn behandeld door de dezelfde groep allergisten, waardoor de kans op uniformiteit van de praktijk en het vastleggen van veiligheid en werkzaamheid informatie. Hoewel het gebruikte behandelingsprotocol is geëvolueerd de basis van ervaringen van patiënten (tabel E1), de belangrijkste verschillen waren in de mate van dosisverhogingen. Deze wijzigingen waren bedoeld om reacties te verminderen. Inclusief alle patiënten in de analyse maakt de behandeling lijkt minder veilig en effectief dan het zou doen hebben als alleen die patiënten behandeld volgens het definitieve protocol waren inbegrepen. In tegenstelling tot formele klinische onderzoeken, hielden patiënten zich niet dagelijks dagboeken van bijwerkingen. Patiënten / ouders waren echter aangemoedigd om alle bijwerkingen aan hun arts te melden. Het is waarschijnlijk dat bijna alle ETR's en gevallen van ELORS zijn geweest vastgelegd, hoewel het heel goed mogelijk is dat mildere bijwerkingen optreden zijn niet gemeld. Hoewel alle patiënten werden behandeld met hetzelfde algemene algoritme, de afwezigheid van een vast protocol toegestane algemene wijzigingen (zie tabel E2) en een flexibiliteit in het behandelingsprogramma dat kenmerkend is voor de klinische praktijk, maar meestal niet toegestaan in prospectieve, gecontroleerde klinische onderzoeken. Dit kan worden beschouwd als een beperking of een voordeel omdat het sluit nauwer aan bij real-world allergiepraktijken. De schijnbaar hoge frequentie van epinefrine gebruik weerspiegelt, in deel, de grote bezorgdheid over het risico van ernstige reacties en het gevestigde principe dat vroege epinefrine gebruikt resulteert in gunstige uitkomsten.²² Niettemin 78% (167 van 214) van patiënten bereikt onderhoud zonder ETRs en geen reactie meer dan 3 doses adrenaline nodig. De snelheid van ELORS ligt binnen een bereik dat wordt gezien in andere POIT rapporten.^{23,24} Aanvankelijk was het voorkomen van dit ziektebeeld overwogen oorzaak om de therapie te staken. Na het rapport van Levy et al²⁵ suggereert dat POIT kan worden voortgezet bij patiënten met ELORS door de dosis een bepaalde tijd te verlagen, gevolgd door voortdurende escalatie, we boden deze optie aan voor patiënten / ouders. Deze verandering tijdens onze behandelingservaring toont het waarde van een flexibel behandelingsprotocol. De relatie van ELORS en persisterende eosinofiele oesofagitis is onbekend omdat asymptomatische patiënten (zowel degenen die stopten OIT en degenen die bleven) werden niet biopten. Smaakaversie is een groot probleem in POIT vanwege de moeilijkheid in het maskeren van de smaak van pinda ondanks het gebruik van verschillende pindaproducten (zie tabel E3). Omdat de psychosociale impact en verstoring van het gezinsleven veroorzaakt door voedselallergie²⁶ belangrijker zijn voor jongere kinderen, is het mogelijk dat pinda OIT kan een geschikte tijdelijke ondersteuning zijn die tot en met kinderen bereiken middelste adolescentie. Dus, voor sommige gezinnen / kinderen, POIT kan nuttig zijn, zelfs als de waarschijnlijkheid van het bereiken van aanhoudende niet-responsiviteit, of voortdurend onderhoud door de adolescentie, is laag. Hoewel een eerste poging om



voorspellen van patiënten die een langdurige niet-reagerende houding hadden bereikt werd gemaakt, de huidige criteria zijn onvolmaakt omdat niet alle patiënten voldoen aan de criteria ging de uitdaging aan en niet alle patiënten die niet voldeden aan de criteria faalden. Verdere ervaring zal nodig zijn om meer accurate voorspellingen te doen van wie het zal bereiken aanhoudende niet-responsiviteit.

LES GELEERD

- ? De reactiegeschiedenis voorspelt niet het vermogen om het doelwit te bereiken POIT-dosis.
- ? Leeftijd aan het begin van de therapie heeft een significante invloed op de waarschijnlijkheid dat de streefdosis wordt bereikt; elk jaar van vertraging na leeftijd van 5 jaar vermindert de kans op succes met 17%.
- ? Voorbehandeling PSIgE-niveau correleert omgekeerd met de waarschijnlijkheid van het bereiken van het doelwit. Een zeer hoge voorbehandeling PSIgE-niveau sluit het bereiken van onderhoud niet uit, vooral bij jongere patiënten. Achtenveertig van 69 (73%) patiënten met PSIgE-spiegels van meer dan 100 kU / L bereikt onderhoud.
- ? Hoewel ELORS POIT verlengt en een belangrijke oorzaak is van stopzetting van de therapie, de ontwikkeling van dit probleem sluit succesvolle POIT niet uit.
- ? Een wachttijd na opschudding van 45 minuten is voldoende.
- ? Het optreden van ETR's tijdens onderhoudstherapie laat zien dat zelfs als POIT het risico op significant vermindert allergische reacties, het risico is niet volledig geëlimineerd. Gevoelig gemaakte patiënten moeten epinefrine blijven gebruiken altijd beschikbaar.
- ? De bron van PP en het gebruik van verschillende vormen van pinda's (bijv. bloem, poeder, pindakaas, pindasuikergoed of hele pinda's) voor dezelfde patiënt lijkt niet te worden geassocieerd problemen tijdens POIT zo lang als gelijke hoeveelheden PP zijn toegediend, ongeacht het formulier. POIT maakt de meeste patiënten ongevoelig. Hoewel de meeste van onze patiënten (79%) bereikt onderhoud zonder het gebruik van adrenaline, POIT vereist intens onderwijs en nauwe samenwerking tussen de behandelingsallergist en het gezin van de patiënt. Deze retrospectieve analyse identificeerde geen patiënten voor wie POIT zal onsuccesvol zijn. Zorgvuldige observaties van klinische ervaringen kunnen aanvullen informatie afkomstig van gecontroleerde klinische proeven om de behandeling van pinda-allergische patiënten.

REFERENCES

1. Thyagarajan A, Varshney P, Jones SM, Sicherer S, Wood R, Vickery BP, et al. Peanut oral immunotherapy is not ready for clinical use. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:31-2.
2. Gernez Y, Nowak-Węgrzyn A. Immunotherapy for food allergy: are we there. *J Allergy Clin Immunol* 2017;5:250-71.
3. Cohen BL, Noone S, Munoz-Furlong A, Sicherer SH. Development of a questionnaire to measure quality of life in families with a child with food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1159-63.
4. Leung TF, Yung E, Wong YS, Li CY, Wong GW. Quality-of-life assessment in Chinese families with food-allergic children. *Clin Exp Allergy* 2009;39:890-6.
5. Lieberman JA, Weiss C, Furlong TJ, Sicherer M, Sicherer SH. Bullying among pediatric patients with food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;105:282-6.
6. Cummings AJ, Knibb RC, King RM, Lucas JS. The psychosocial impact of



food allergy and food hypersensitivity in children, adolescents and their families: a review. *Allergy* 2010;65:933-45.

7. Facts and Statistics. Food allergy research and education. 2017. Available from: <https://www.foodallergy.org/facts-and-stats>. Accessed March 10, 2018.

8. US Food&Drug Administration. Frequently asked questions about food allergies. 2017. Available from: <https://www.fda.gov/Food/IngredientsPackagingLabeling/FoodAllergens/ucm530854.htm>. Accessed March 10, 2018.

9. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al. Food allergy: a practice parameter update—2014. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1016-25.

10. Anagnostou K, Islam S, King Y, Foley L, Pasea L, Bond S, et al. Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitisation of peanut allergy in children (STOP II): a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet* 2014;383:1297-304.

11. Vickery BP, Scurlock AM, Kulis M, Steele PH, Kamilaris J, Berglund JP, et al. Sustained unresponsiveness to peanut in subjects who have completed peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:468-75.

12. Yu GP, Weldon B, Neale-May S, Nadeau KC. The safety of peanut oral immunotherapy in peanut-allergic subjects in a single-center trial. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;159:179-82.

13. Bird JA, Spergel JM, Jones SM, Rachid R, Assa'ad AH, Wang J, et al. Efficacy and safety of AR101 in oral immunotherapy for peanut allergy: results of ARC001, a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* 2018;G:476-85.

14. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:S1-55.

15. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:S1-58.

16. Wasserman RL, Factor JM, Baker JW, Mansfield LE, Katz Y, Hague AR, et al. Oral immunotherapy for peanut allergy: multipractice experience with epinephrine-treated reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014;2:91-6.

17. Mansfield L. Successful oral desensitization for systemic peanut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;97:266-7.

18. Hofmann AM, Scurlock AM, Jones SM, Palmer KP, Lokhnygina Y, Steele PH, et al. Safety of a peanut oral immunotherapy protocol in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:286-291, 291.e1-291.e6.

19. Meglio P, Bartone E, Plantamura M, Arabito E, Giampietro PG. A protocol for oral desensitization in children with IgE-mediated cow's milk allergy. *Allergy* 2004;59:980-7.

20. Goldberg MR, Elizur A, Nachshon L, Appel MY, Levy M, Golobov K, et al. Oral immunotherapy-induced gastrointestinal symptoms and peripheral blood eosinophil responses. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1388-1390.e4.

21. Elizur A, Goldberg MR, Levy MB, Nachshon L, Katz Y. Oral immunotherapy in cow's milk allergic patients: course and long-term outcome according to asthma status. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;114:240-244.e1.

22. Mueller UR. Insect sting allergy: clinical picture, diagnosis and treatment. New York: Gustav Fischer Verlag; 1990.

23. Lucendo AJ, Arias A, Tenias JM. Relation between eosinophilic esophagitis and oral immunotherapy for food allergy: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:624-9.

24. Vickery BP, Scurlock AM, Steele P, Kamilaris J, Hiegel AM, Carlisle SK, et al. Early and persistent gastrointestinal side effects predict withdrawal from peanut oral immunotherapy (OIT). *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:AB26.

25. Levy MB, Elizur A, Goldberg MR, Nachshon L, Katz Y. Clinical predictors for favorable outcomes in an oral immunotherapy program for IgE-mediated cow's milk allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;112:58-63.e1.

26. Marklund B, Ahlstedt S, Nordström G. Health-related quality of life in food hypersensitive schoolchildren and their families: parents' perceptions. *Health Qual Life Outcomes* 2006;10:48.



METHODEN

De behandeling bestaat uit 3 fasen.

Fase I is een begin van een enkele dag met 1,025 mg PP (de hoeveelheid PP in pinda-meel is gebaseerd op het pakketetiket.) opgelost in Kool-Aid gevolgd door toenemende doses toegediend om de 15 minuten totdat er een is symptoom of totdat de dosis van 6.15 mg is bereikt. PP opgelost in Kool-Aid wordt vers gemaakt op de dag van gebruik. PP in Kool-Aid op de een juiste concentratie wordt aan patiënten gegeven en opgeslagen gekoeld gedurende maximaal 7 dagen. Patiënten beginnen fase II met de laatst getolereerde dosis tweemaal daags thuis innemen en terugkeren wekelijks om te worden uitgedaagd met de volgende dosis tot ze de 12 bereiken pinda's twee keer per dag of de equivalente hoeveelheid PP in pinda's boter of pinda bloem. Pindameel wordt geleverd in capsules (commercieel pinda-meel wordt door a bereidingsapothekeer) met verschillende hoeveelheden die de patiënt of ouder opent direct voor het eten of de vloeistof dosering. Patiënten krijgen pindameel tot ze hebben getolereerd 205 mg PP. Hoewel er een aanzienlijke variatie is in de gewicht van individuele pinda's per merk (op basis van weging 100 pinda's uit verschillende pakketten van verschillende merken), voor de doeleinden van deze behandeling werd een pinda gedefinieerd als wegen 950 mg, waarvan 26% eiwit of 250 mg eiwit is. In een inspanning om de veiligheid van de overgang van meel naar geheel te verbeteren pinda's, dosisverhoging met pindameel voortgezet tot de de patiënt had ongeveer 10% meer PP ingenomen als meel dan zou zijn vervat in een hele pinda. Ze krijgen dan de optie van gebruik van pindanoten, pindakaas, Peanut M & M's, of 1 van 3 merken van hele pinda's. Patiënten (ouders) mochten dat doen varieer de bron van PP naar keuze. Er waren geen nadelen gebeurtenissen die kunnen worden toegeschreven aan het veranderen van de bron van PP. Dosisverhogingen werden bereikt met het product dat was gebruikt tijdens de vorige week. Wanneer patiënten 12 kunnen verdragen pinda's per dosis (of equivalent), de meeste patiënten worden uitgedaagd met 24 pinda's. Als ze de uitdaging doorstaan, gaan ze door fase III, onderhoud van 8 pinda's tweemaal daags gedurende 3 maanden en dan eenmaal per dag gedurende minstens 3 jaar.