

Orale immunotherapie voor pinda-allergie (PACE (Peanut Allergen immunotherapy, Clarifying the Evidence)): een systematische review en meta-analyse van de werkzaamheid en veiligheid

Derek K Chu, Robert A Wood, Shannon French, Alessandro Fiocchi, Manel Jordana, Susan Waserman, Jan L Brożek, Holger J Schünemann
Copyright © 2019 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Samenvatting

Achtergrond

Orale immunotherapie is een opkomende experimentele behandeling voor pinda-allergie, maar de voordelen en nadelen zijn onduidelijk. We bekijken systematisch de werkzaamheid en veiligheid van orale immunotherapie versus allergeen vermijding of placebo (geen orale immunotherapie) voor pinda-allergie.

Methoden

In de Pinda-allergeen immunotherapie, verduidelijking van de systematische beoordeling van bewijsmateriaal (tempo) en meta-analysis, zochten wij in MEDLINE, EMBASE, Cochrane gecontroleerde registreren van studies, Latijns-Amerika & Caribisch gebied Health Sciences literatuur, nationale China Kennisinfrastructuur, Clinical Trials register Platform, Food Drug Administration - en Europees Geneesmiddelenbureau databases startend vanaf Dec 6, 2018, naar gerandomiseerde gecontroleerde testen vergelijken orale immunotherapie versus geen orale immunotherapie voor pinda-allergie, zonder beperkingen van taal. We screenen onderzoeken, werden gegevens geëxtraheerd en risico van bias in tweevoud onafhankelijk beoordeeld. De belangrijkste resultaten omvatten anafylaxie, allergische of negatieve reacties, epinefrine gebruik en kwaliteit van leven, meta-analyse door willekeurige effecten. We beoordeelden zekerheid (kwaliteit) van bewijsmateriaal door de GRADE methodiek. Deze studie is geregistreerd bij PROSPERO, nummer CRD42019117930.

Resultaten

12 Testen ($n = 1041$; gemiddelde leeftijd over de testen was 8,7 jaren [IQR 5,9 – 11,2]) bleek dat orale immunotherapie versus geen orale immunotherapie het anafylaxie risico verhoogde (risico verhouding [RR] 3,12 [95% CI 1,76 – 5,55], $I^2 = 0\%$, risico verschil [RD] 15,1% hoge-zekerheid),

anafylaxie frequentie (incidentie verhouding ratio [IRR] 2,72 [1,57-4,72], $I^2 = 0\%$, RD 12,2%, hoge zekerheid), en epinefrine gebruiken (RR 2,21 [1,27-3,83], $I^2 = 0\%$, RD 4,5%, hoge-zekerheid) ook tijdens de opbouw en onderhoud (p interaction = 0,92). Orale immunotherapie verhoogde ernstige ongewenste voorvallen (RR 1,92 [1,00-3,66], $I^2 = 0\%$, RD 5,7%, matig-zekerheid), en niet-anafylactische reacties (braken: RR 1,79 [95% CI 1,35 – 2,38], $I^2 = 0\%$, hoge zekerheid; angio-oedeem: 2,25 [1,13-4,47], $I^2 = 0\%$, hoge-zekerheid; respiratoire reacties van de bovenste luchtwegen: 1,36 [1,02-1,81], $I^2 = 0\%$, matig-zekerheid; verlagen van de respiratoire Tractus-Reacties: 1,55 [0,96-2,50], $I^2 = 28\%$, matig-zekerheid).

Het doorstaan van een gecontroleerde provocatie, een surrogaat voor het voorkomen van buiten het ziekenhuis reacties, was waarschijnlijker met orale immunotherapie (RR 12,42 [95% CI 6,82 – 22,61], $I^2 = 0\%$, RD 36,5%, hoge-zekerheid).

Kwaliteit van het leven was niet verschillend tussen groepen (gecombineerde ouders en zelf verslag RR 1,21 [0,87-1,69], $I^2 = 0\%$, RD 0,03%, lage-zekerheid). Bevindingen waren robuust aan IR, proef sequentiële, deelgroep en gevoeligheid analyses.

Interpretatie

In patiënten met pinda-allergie, toont met hoge-zekerheid bewijs aan dat de beschikbare pinda orale immunotherapie regimes allergische en anafylactische reacties vergroten ten opzichte van vermijding of placebo, ondanks effectief inducerende desensibilisatie.

Veiligere pinda-allergie behandeling benaderingen en rigoureuze aselecte gecontroleerde onderzoeken die patiënt-belangrijke resultaten evalueren zijn nodig.

Discussie

(normaal staat de discussie altijd aan het einde van het artikel, maar omdat het artikel erg technisch is hebben we de vrijheid genomen om de discussie al hier te plaatsen)

Deze systematische review en meta-analyse van meer dan 1000 pinda-allergische patiënten in 12 gerandomiseerde studies levert hoge en matige zekerheid bewijs dat vergeleken met allergeenvermijding, huidige pinda oraal immunotherapie benaderingen de kans en frequentie van allergische reacties verhogen, waaronder anafylaxie, behoefte aan epinefrine en ernstige bijwerkingen.

Deze is ondanks orale immunotherapie effectief in toenemende drempels voor toezicht op voedselsituaties binnen de kliniek (dat wil zeggen desensibilisatie). De bevindingen waren onafhankelijk van het protocol voor orale immunotherapie, gepatenteerde formulering of niet, en fase van immunotherapie (opbouw vs onderhoud). We vonden lage zekerheid bewijs dat orale immunotherapie de kwaliteit van leven niet kan verbeteren vergeleken met vermijding of placebo (inclusief vermijding van allergieën). Voor de meeste resultaten, bleek het bewijs van voordeel of schade pas na meta-analyse van alle studies, terwijl de enkele studies onbesliste resultaten bij analyse afzonderlijk op brachten.

Deze gegevens komen overeen met de eerste proef met pinda's subcutane immunotherapie (SCIT),⁶¹ waarin drie van 11 behandelde deelnemers slaagden voor een orale voedselprovocatie, maar systemische bijwerkingen kwamen frequent voor (13%). Systemische allergische reacties in de pinda SCIT trial⁶¹ en een cohort study⁶² was stabiel tijdens zowel opbouw als onderhoudsfasen, consistent met de bevindingen van onze meta-analyse en in tegenstelling tot de ervaring met aeroallergeen immunotherapie.¹¹ In vergelijking met een baseline risico van 7,1%, schatten we het risico van anafylaxie met orale immunotherapie ongeveer 22% te zijn (incidentie van 23%), wat consistent is met retrospectief case-series studies van orale immunotherapie melding van een allergische reactie of anafylaxie waarvoor epinefrine nodig is van 23-27%.^{63,64}

In totaal contrasteert deze gegevens van het lage zekerheidsbewijs voor voordelen en schade aan meta-analyses van orale immunotherapie voor melkallergie vanwege onnauwkeurigheid en publicatie bias,¹² en de veel lagere snelheid van anafylaxie (1-4%) tijdens aeroallergeen immunotherapie.¹¹

Deze meta-analyse laat zien dat de huidige pinda orale immunotherapie regimes het immunologische doel van desensibilisatie kan bereiken, maar dat deze uitkomst niet is te vertalen naar het bereiken van de klinische en patiënten-wens doelstellingen²⁰⁻²² van minder allergische reacties en anafylaxie. In plaats daarvan doet zich het tegenovergestelde voor, met meer allergische reacties en bijwerkingen met orale immunotherapie vergeleken met vermijding of placebo.

In plaats van de mening te geven dat deze gegevens het huidige orale immunotherapie onderzoeken als niet succesvol aanduiden, in plaats daarvan suggereren we dat dit onderzoek een belangrijke mijlpaal heeft bereikt in mechanistische maar niet klinische werkzaamheid.

Van een klinisch of biologisch perspectief, blijkt paradoxale desensitisatie versus longitudinale klinische bevindingen de labiliteit en onbetrouwbaarheid van allergeen drempels vastgesteld tijdens orale voedselprovocaties te vertonen, omdat patiënten vaak onvoorspelbaar eerder reageerden op eerder getolereerde doses buiten de kliniek.

Inderdaad, dat de mate van desensibilisatie met orale immunotherapie variabel en zelden compleet is, wordt bevestigd door onze meta-regressie bevindingen dat hoe hoger de pindadosis is bij de uitgangsvoedselprovocatie, hoe meer patiënten reageerden (26% hogere kans om te reageren voor elke gram toename in cumulatieve uitdaging dosis).

In sommige gevallen identificeerbaar, maar vaak onvermijdelijke factoren waren te wijten aan het veroorzaken van reacties.

Deze waren onder meer koorts of infecties, menstruatie, lichaamsbeweging of inspanning, temperatuurveranderingen (inclusief warme douches), dosering op een lege maag, variabiliteit in astma controle en niet-naleving. Er deden zich veel reacties voor zonder identificeerbare cofactor.

De bijdrage van het vermijden van allergenen door deelnemers in het onderzoek aan onze bevindingen is onzeker omdat geen enkel onderzoek de naleving van de deelnemers van deze praktijk of elke verandering in het nemen van risico's gedrag heeft gemeld, zij het dat de bevindingen in onderzoeken hetzelfde waren bij de het gebruik van vermindering of placebo.

Vanuit een onderzoeksperspectief stellen deze gegevens het nut van orale voedingsproblemen in de kliniek als primaire (surrogaat) maat voor de werkzaamheid van de behandeling in pinda's allergie onderzoek ter discussie. Onderzoeken meten momenteel het succes van de behandeling door het feit of een behandelde patiënt al dan niet mag slagen voor een voedselprovocatie onder toezicht. Niettegenstaande de bekende beperkingen van voedselprovocatiemethoden,⁴² zijn voedselprovocaties onder toezicht diagnostische procedures zonder gevalideerd nut bij het voorspellen van het toekomstige risico en de frequentie van een patiënt van allergische reacties op pinda's als onderdeel van de dagelijkse inname orale immunotherapie dosis of anderszins in de echte wereld (dat wil zeggen, buiten de instelling van de kliniek).^{45,65,66} Een even beperkte surrogaat resultaat is de ernst van de reactie uitgelokt tijdens orale voedseluitdaging omdat verschillende studies hebben aangetoond dat de ernst van een voedselallergische reactie dat wel doet voorspel niet de ernst van de volgende.^{18,65,66} Op zijn beurt, voor de toekomst studies, zoals aanbevolen door GRADE,⁵¹ de National Instituut voor allergie en infectieziekten en FDA,⁴⁵ en andere organisaties,^{43,44} de primaire maatregelen om schat gezondheidseffecten en schade van interventies voor IgE-gemedieerde voedselallergieën moeten patiëntgericht zijn uitkomsten, zoals een risico en snelheid van allergie en anafylactische reacties. Deze studie toont de behoefte aan dergelijke aanpak. Deze meta-analyse toont met weinig zekerheid bewijs dat pinda orale immunotherapie de kwaliteit van leven van patiënten met vergeleken met pinda-allergie met vermindering van allergenen en placebo. Deze bevinding is binnen in tegenstelling tot die gegenereerd door ongecontroleerde observatie studies met een hoog risico op vertekening en bias die dat zou kunnen invloed hebben op de publieke opinie. Groot, goed gedaan gerandomiseerde gecontroleerde studies zijn vereist om het effect, indien aanwezig, van pinda orale immunotherapie op kwaliteit van leven. Misschien belangrijker is om de waarde van de patiënt te verduidelijken en preferences^{51,67} met betrekking tot voedselallergie therapieën in algemeen. Deze aanpak omvat ook het verkrijgen van een duidelijk begrip van de therapeutische verwachtingen van patiënten en variabiliteit in de besluitvorming over de trade-offs tussen gewenste en ongewenste gevolgen van verschillende behandelingsopties. Sterke punten van deze beoordeling zijn inclusief zoek, identificeer meer dan vijf keer het monster grootte in tien extra studies dan de meest recente meta-analyses,^{13,36} en methodologische strengheid. Resultaat analyses, eerder gericht op patiënt belangrijke resultaten dan de surrogaatresultaten, had een algemeen laag risico op vooroordeel; consistent over populaties, interventies en vergelijkers; en waren robuust tegen IRR, subgroep, trial sequentiële en gevoeligheidsanalyses. Ondanks het opnemen van alle beschikbare RCT's, 12 studies waaronder 1000 deelnemers met een mediane steekproefomvang van 50 patiënten, dit monster is relatief klein om

standaard cardiovasculaire of astmaonderzoeken. Wij hebben het aangepakt dit probleem door gebruik te maken van trial-sequentiële analyse, welke toonde aan dat voldoende informatie beschikbaar was om te bereiken conclusies, en de formele GRADE-aanpak, die biedt een gedefinieerd kader voor het beoordelen van de zekerheid (kwaliteit) van het bewijsmateriaal voor onnauwkeurigheid, onder andere domeinen. Ten tweede konden we geen gegevens verkrijgen van sommige onderzoeken hebben niet al hun gegevens volledig gerapporteerd alle deelnemers aan de studie. We hebben hiervoor auteurs benaderd aanvullende informatie over uitkomstgegevens, maar niet ontvang bevredigende antwoorden. In het geval van ontbrekende gegevens, we hebben een aantal plausibele aannames gedaan die dat niet deden de algemene bevindingen wezenlijk veranderen. Hoewel wij waargenomen enkele rationele en plausibele⁵⁸ subgroepeffecten met behulp van meta-regressie, deze relaties tijdens de proef niveau moet worden bevestigd met individueel patiëntniveau data-analyse. Orale immunotherapie in de inbegrepen studies werden gedurende een mediane periode van 1 jaar toegediend, maar varieerden tot 5 - 8 jaar, en voornamelijk bij kinderen. Of het nu op langere termijn is orale immunotherapie of bevalling bij volwassenen heeft een verschillende werkzaamheid en veiligheidsprofiel dan waargenomen in deze studie vereist nader onderzoek, zij het wij vonden een vergelijkbaar risico en dezelfde snelheid van allergisch en anafylactisch evenementen tijdens opbouw en onderhoudsfasen, en ongeacht leeftijd. We gebruikten prospectieve observatie studies met vergelijkbare resultaten om het basisrisico te schatten van allergische reacties.^{18,19} Voor populaties op een andere basisrisico, de geschatte relatieve waarde effecten zou nog steeds van toepassing zijn omdat ze zich vertalen in niveaus van baseline risico.^{40,68} Studies niet uniform en expliciet rapport antihistamineprofylaxe, welke zou kunnen zijn belangrijk omdat patiënten op immunotherapie zouden kunnen zijn het nemen van antihistaminica om te proberen bijwerkingen te verminderen. Evenzo vonden we een hoog gastro-intestinaal niveau nadelige maar slechts drie gevallen van gerapporteerd eosinofiel slokdarmontsteking, mogelijk vanwege een onderdiagnose van eosinofiele oesofagitis bij afwezigheid van uniform en systematische evaluatie. Deze systematische review en meta-analyse vertegenwoordigen de meest uitgebreide en rigoureuze tot nu toe, voor onze kennis, biedt hoge en gemiddelde zekerheid bewijs dat de huidige aanpak van orale immunotherapie effectief een bescheiden mate van desensibilisatie bereiken maar klinisch bevorderen ze netto meer allergisch en anafylactische reacties in plaats van ze te voorkomen als de bedoeling was. Deze gegevens ondersteunen de behoefte aan verbeterd voedsel allergiebehandelingsbenaderingen met een verhoogde veiligheid profiel en trials gericht op patiënt belangrijke uitkomsten. Gezien de huidige mening van pinda-allergie oraal immunotherapie als een model voor andere voedselallergieën gecombineerd met de stijgende wereldwijde prevalentie van voedsel allergie, deze bevindingen zijn belangrijk en belangrijk voor de voortdurende ontwikkeling van therapieën voor voedselallergieën en verbeterde patiëntresultaten.



Inleiding

Voedselallergie is een groeiend wereldwijd probleem.^{1,2} In Europa en Noord-Amerika, alleen al, zijn meer dan 6 miljoen mensen getroffen, waaronder tot 8% van de kinderen (< 6 jaar) en 2-3% van de volwassenen.^{1,3,4} Hoewel allergie voor melk en het ei is meestal ontgroeid in de leerplichtige leeftijd (5-10 jaar), allergieën zoals pinda zijn in de meeste gevallen levenslang (80-85%).⁵ De zorgstandaard is het voorkomen van blootstelling aan allergenen en redding medicatie voor allergische reacties of anafylaxie, een acute systemische en mogelijk levensbedreigende allergische reactie.^{2,3,6} Zonder enige andere behandelingsmogelijkheden is er een groeiende publieke, medische en commerciële belangstelling voor het therapeutisch potentieel van orale immunotherapie voor voedselallergieën.⁷

Allergene immunotherapie werd voor het eerst vastgesteld in 1911 door Noon en Freeman^{8,9}, die grasstuifmeleextracten gebruikten om hooikoorts te behandelen. Het gaat om herhaalde blootstelling in de loop van de tijd aan incrementeel toenemende doses van het allergeen waarvoor de patiënt allergisch is. Het belangrijkste doel van immunotherapie is het verminderen van ziekte gerelateerde allergische reacties. Voor inhalatieallergieën houdt deze vermindering minder nasale congestie en rhinorrhoea in bij allergische rhinoconjunctivitis, of

Onderzoek in context

Bewijs vóór deze studie

Pinda-allergie treft miljoenen mensen over de hele wereld. Het is een wereldwijd stijgend probleem, in de meeste gevallen levenslang en geassocieerd met mogelijk levensbedreigende allergische reacties en anafylaxie. Er is groeiende belangstelling voor orale immunotherapie, een incrementele gecontroleerde blootstelling aan pinda-allergeen om allergische reacties te verminderen door desensibilisatie. De gezondheidsvoordelen en -schade van deze therapie zijn echter niet duidelijk.

We hebben gezocht in MEDLINE, Embase, Cochrane Controlled Trial Trials, Latijns-Amerikaanse en Caribische gezondheidswetenschappelijke literatuur, China National Knowledge Infrastructure, WHO's International Clinical Trials Registry Platform, US Food and Drug Administration Drugs, en European Medicines Agency databases voor gerandomiseerde gecontroleerde testen studies vergelijken orale immunotherapie versus geen orale immunotherapie voor de behandeling van pinda-allergie, zonder taalbeperkingen. Er zijn drie eerdere meta-analyses beschikbaar, elk inclusief tot drie studies die een totaal van 28-185 deelnemers inschreven, die pas in 2016 up-to-date zijn en niemand heeft uitvoerig zowel voordelen als nadelen onderzocht.

Toegevoegde waarde van deze studie

Deze systematische review en meta-analyse van meer dan 1000 patiënten (12 studies) met pinda-allergie gevolgd gedurende maximaal 5 · 8 jaar toont met hoge zekerheid bewijs dat, in vergelijking met allergeenvermijding of placebo (geen orale immunotherapie), huidige orale immunotherapie regimes bereiken immunologische desensibilisatie, maar resulteren ook in een grote toename van anafylaxie en andere allergische reacties, in plaats van ze te voorkomen zoals bedoeld. Voor zover ons bekend is deze studie de eerste uitgebreide synthese die de verbanden aangeeft tussen desensibilisatie en patiënt gecentreerde uitkomsten van beschikbare orale immunotherapie voor pinda-allergie. Met hoge zekerheid en matig-zekerheid bewijs, verhoogde pinda orale immunotherapie vergeleken met geen orale immunotherapie het risico en de frequentie van anafylaxie, epinefrine gebruik, ernstige bijwerkingen (zoals gedefinieerd door de Amerikaanse Food and Drug Administration), en allergische reacties met betrekking tot het gastro-intestinale tractus (overgeven, buikpijn, jeuk in de mond), huid en slijm membranen (netelroos of urticaria en zwelling of angio-oedeem), neus (congestie of rhinitis) en longen (piepende ademhaling of astma) in vergelijkbare mate tijdens opbouw en onderhoud. Deze gegevens bevorderen allergeenvermijding ten opzichte van de huidige vormen van orale immunotherapie als de gewenste uitkomst minder door pinda's geïnduceerde anafylaxie en allergische reacties is. Daarom kan het veiligheidsprofiel van deze regimes een substantiële belemmering vormen voor een wijdverbreide toepassing door patiënten met pinda-allergieën, hun verzorgers en zorgverleners.

Implicaties van al het beschikbare bewijsmateriaal

Deze bevindingen hebben verschillende potentiële implicaties voor meerdere belanghebbenden. Voor patiënten, zorgverleners en beleidsmakers zijn veiliger pinda-allergiebehandelingen die rigoreus worden getest in willekeurig verdeelde gecontroleerde onderzoeken nodig voordat pinda-orale immunotherapie of andere benaderingen routinematig kunnen worden gebruikt.

In dit opzicht moeten de waarden en voorkeuren van patiënten met betrekking tot hun gewenste resultaten en aanvaardbare afwegingen met pinda-allergiebehandelingen in het algemeen worden verduidelijkt. Voor onderzoekers tonen deze gegevens het verband aan tussen het passeren van een in de kliniek gecontroleerde voedseluitdaging (een provocatietest) en out-of-clinic allergische en anafylactische reacties op dagelijkse blootstelling. Zoals aanbevolen door het Amerikaanse National Institute of Allergy and Infectious Diseases, de Grading of Recommendation Assessment, Development and Evaluation-aanpak en reeds vastgesteld voor luchtwegallergieën, zouden toekomstige studies die de werkzaamheid en veiligheid van voedselallergiebehandelingen evalueren zich moeten richten op het risico en de frequentie van anafylaxie en allergische reacties in de loop van de tijd tot blootstelling in de echte wereld in plaats van alleen maar geduldige reacties op provocatietests (onder toezicht uitgevoerde voedselprovocaties). Gezien pinda-allergie als een model voor andere voedselallergieën, hun wereldwijde last en de onvervulde behoefte aan therapieën, hebben deze bevindingen onmiddellijke en belangrijke implicaties.

minder exacerbaties bij astma.¹⁰ Gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCT's) en meta-analyses ondersteunen de veiligheid en werkzaamheid van sublinguale en subcutane immunotherapie voor deze respiratoire allergische aandoeningen.¹¹

In contrast hiermee hebben narratieve beoordelingen, observationele studies en een historisch gebrek aan gerandomiseerde onderzoeken^{12,13} geleid tot het debat over de vraag of oraal immunotherapie voor voedselallergie klaar is voor routine en wijdverbreid klinisch gebruik, of moet het blijven onderzoek therapie (d.w.z. er is meer onderzoek nodig.)¹⁴⁻¹⁶ Orale immunotherapie voor pinda-allergie is het onderwerp van intens onderzoek, als een model voor ander voedselallergie. Pinda-allergie treft 2% van de kinderen en 1% van de volwassenen in landen met een hoog inkomen^{1,3,4} en is een belangrijke oorzaak van voedselgerelateerde allergische reacties, anafylaxie en sterfgevallen.¹⁷ Pinda-orale immunotherapie heeft tot doel patiënten ongevoelig te maken om het risico op allergische reacties te verminderen (12% per jaar) en anafylaxie (7% per jaar).^{18,19} Het vaak onvoorspelbare en mogelijk levensbedreigende aard van voedselallergische reacties worden geassocieerd met aanzienlijke angst en verminderde kwaliteit van leven bij patiënten en hun verzorgers.²⁰⁻²² Hoewel meerdere RCT's op orale immunotherapie bij pinda's zijn voltooid,²³⁻²⁸ acht in 2018 (niet gepubliceerd NCT00597675, NCT00815035, NCT01324401),²⁹⁻³⁵ en rigoureuze systematische synthese van alle relevante gegevens is beschikbaar tot op heden, voor zover wij weten. Het meest recente Cochrane review³⁶ werd in 2012 gepubliceerd en bevatte een enkele studie; dezelfde meta-analyse van de groep in 2017 omvatte drie studies (n = 185).¹³ Het belangrijkste doel van deze studie was om systematisch te herzien en meta-analyse de gezondheidsvoordelen en nadelen van orale immunotherapie vergeleken met allergeenvermijding of placebo (geen orale immunotherapie) voor de behandeling van pinda-allergie.

Methoden

Zoekstrategie en selectiecriteria

We hebben deze systematische review uitgevoerd en gerapporteerd meta-analyse in overeenstemming met PRISMA; Grading van aanbevelingen, beoordeling, ontwikkeling en Evaluatie (GRADE); en Cochrane-richtlijnen.³⁷⁻⁴⁰ Dit onderzoek is geregistreerd met PROSPERO, nummer CRD42019117930. Vanaf het begin tot 6 december 2018 zochten we MEDLINE, EMBASE, Cochrane Controlled Register of Trials, Latin Amerikaanse en Caribische gezondheidswetenschappen literatuur, China Nationale kennisinfrastructuur, WHO's Clinical Trials Registry Platform (ICTRP), US Food and Drug Administration (FDA) en European Medicines Agency databases voor het vergelijken en publiceren van niet-gepubliceerde RCT's orale immunotherapie met vermijding van placebo of allergeen voor de behandeling van pinda-allergie. We gebruikten geen taalbeperkingen en vertaalden niet-Engelse

onderzoeken. We hebben een studie opgenomen waarin orale immunotherapie werd vergeleken versus sublinguale immunotherapie zoals verder beschreven detail in de appendix, omdat we veronderstelden dat de incidentie van anafylactische en niet-gastro-intestinale allergie de reacties in de sublinguale immunotherapiecohort zouden vergelijkbaar zijn met placebo.¹¹ Voor commerciële orale immunotherapie producten hebben we bedrijfswebsites gecontroleerd en presentaties voor extra gegevens. We hebben alle referentie gecontroleerd lijsten en artikelen waarin opgenomen studies en recent worden aangehaald beoordelingen^{13,14,41,42} voor eventuele aanvullende relevante onderzoeken.

Gegevensverzameling

We hebben titels en samenvattingen gescreend, volledige teksten bekeken, geëxtraheerde gegevens en beoordeeld risico van vertekening onafhankelijk in dupliceren (DKC, SF), met behulp van gestandaardiseerde vooraf bestuurd formulieren (Covidence; Veritas Health Innovation, Melbourne, VIC, Australië). We hebben meningsverschillen bij consensus opgelost en, indien nodig, discussie met een derde recensent (JLB). We verzamelden kenmerken voor beproeven, bepalen, in aanmerking komen criteria, bestudeerde populatie, interventie, comparator, en uitkomsten.

Uitkomsten

We bepaalden de uitkomsten die voor de patiënt belangrijk waren gebeurtenissen van voedselallergie buiten een kliniekprovocatie setting,²⁰⁻²² consistent met de gevestigde aanpak voor respiratoire allergie immunotherapie,^{43,44} en zoals aanbevolen door de Amerikaanse FDA als zeer informatief over voedselallergie effectiviteit en veiligheid van de behandeling.⁴⁵ Een surrogaat resultaat voor de werkzaamheid van de behandeling is het aandeel van patiënten die een begeleide gegradeerde orale voedselprovocatie in de kliniek (een provocatietest); passeren werd gedefinieerd per onderzoek. Omdat we een hypothese hadden dat pinda-immunotherapie voedselallergische reacties zou verminderen, waren directer maatregelen inbegrepen: door pinda's geïnduceerde anafylaxie (*geaccepteerd als gerapporteerd door de studie en anderszins gedefinieerd door het National Institute of Allergy and Infectious Disease en het Food Allergy and Anaphylaxis Network 2005-06 criteria 6 als 2 of meer orgaan systeembetrokkenheid na mogelijke blootstelling aan allergenen of geïsoleerde hypotensie met bekende blootstelling aan allergenen*), pinda-geïnduceerde allergie reacties, gebruik van adrenaline (epinefrine) en kwaliteit van leven. We hebben allergische reacties gestratificeerd door orgaanbetrokkenheid en hun ernst (ernstige ongewenste voorvallen gedefinieerd door de Amerikaanse FDA als de dood veroorzaken, een levensbedreigende staat, ziekenhuisopname, handicap, congenitale afwijking of een belangrijke medische aandoening gebeurtenis zoals een dringende interventie om de ander te voorkomen⁴⁶ en als ze de stopzetting van de behandeling tot gevolg hadden.

Gegevensanalyse

We analyseerden de resultaten door intention-to-treat (ITT) gevallen van meerdere rapporten van dezelfde proef, gebruikten we allemaal relevante gegevens en analyseerde het als een enkele studie. We hebben gepoold samenvattende maatregelen met behulp van DerSimonian en Laird random-effecten, schatten van heterogeniteit met behulp van de Mantel-Haenszel-model. Voor dichotome uitkomsten, wij gecombineerde gegevens met behulp van risicoverhouding (RR) en als de uitkomst kan meer dan eens voorkomen bij dezelfde patiënt, incidentie ratio (IRR). We hebben continu gecombineerd uitkomsten in studies met het gemiddelde verschil, of het gestandaardiseerde gemiddelde verschil als de uitkomsten werden gemeten met verschillende schalen. We hebben de Cochrane-tool voor risicoanalyse voor gerandomiseerd gebruikt trials⁴⁸ met gewijzigde antwoorden als "Absoluut ja", "Waarschijnlijk wel", "Waarschijnlijk niet" of "Absoluut niet",^{49,50} tot onderzoek het risico van vertekening per uitkomst. We hebben studies geclassificeerd als een hoog risico van bias als ten minste één domein een hoog risico inhoudt. We evalueerden de zekerheid (kwaliteit) van bewijs met behulp van de GRADE-aanpak.⁵¹ GRADE definieert hoge zekerheid bewijsmateriaal wanneer het vertrouwen dat het ware effect dicht bij ligt die van de schatting van het effect is erg hoog; matig zekerheid bewijs wanneer het vertrouwen in het effect schatten is matig (dat wil zeggen dat het werkelijke effect waarschijnlijk in de buurt komt van de schat, maar er is een mogelijkheid dat het substantieel is andere); weinig zekerheid bewijs wanneer het vertrouwen in de schatting van het effect is beperkt (dat wil zeggen, het werkelijke effect kan zijn wezenlijk verschillend van de schatting van het effect); en zeer lage zekerheid wanneer vertrouwen in het effect schatting is erg laag (m.a.w. het ware effect is waarschijnlijk wezenlijk verschillend van de schatting van het effect). Vooraf gespecificeerde subgroep analyses voor de belangrijkste resultaten inclusief analyse op mediane leeftijd, orale immunotherapie formulering (merk gebonden of niet), bevestiging van pinda allergie bij deelname aan de studie door voedseluitdaging, duur van de orale immunotherapie, start- en doeldosis en sublinguaal immunotherapie versus geen orale immunotherapie. Wij ook evalueerde de resultaten op basis van welke van de twee fasen-opbouw of onderhoud-allergische reacties heeft plaatsgevonden. Post-hoc analyses waren in opdracht van de controlegroepen naar placebo of vermijding, en door ingangs- en eindprovocatie drempel.

Gevoeligheidsanalyses om de robuustheid van de bevindingen te testen inclusief worst-case of verschillende plausibele scenario's voor 52 deelnemers negeren, zonder rekening te houden met uitgesloten deelnemers of ontbrekende gegevens (dat wil zeggen, beschikbare case-analyse); vaste-effect meta-analyse; met uitzondering van ongepubliceerde studies; aanpassen potentieel overschatte resultaten voor beëindigde proeven vroeg door het verminderen van hun effectgrootte;⁵³ het beperken van anafylaxie analyseert alleen degenen met matige tot ernstige ernst; exclusief sublinguale immunotherapie van de controle arm; en het

gebruik van de meer conservatieve Knapp-Hartung- Sidik-Jonkman willekeurige meta-analytische methode,⁵⁴ of potentieel meer geschikt empirische continuïteit

correction.⁵⁵ We hebben proef-sequentiële analyse gebruikt om rekening mee te houden voor meervoudige testen en objectief beoordeelde onnauwkeurigheden door te zoeken naar voldoende gegevens om type 1 te voorkomen (vals-positief) en type 2 (fout-negatieve) fouten. We hebben de heterogeniteit tussen studies getest met χ^2 (drempelwaarde $p = 0 - 10$) en kwantificeerde het met behulp van I^2 . Wij beoordeeld publicatiebias door het inspecteren van trechtergrafieken, statistisch gezien door de Harbord-modificatie van Egger-test.⁵⁶ We hebben ook beoordeeld dat GRADE kwalitatief wordt toegepast guidance.^{57,58} We hebben alle statistische analyses gedaan met behulp van STATA versie 14.3. We hebben GRADE pro GDT gebruikt om de samenvatting van de bevindingen tabel.

De rol van de financieringsbron

Er was geen financieringsbron voor deze studie. De corresponderende auteur had volledige toegang tot alle gegevens in de studeren en eindverantwoordelijk waren voor de beslissing om indienen voor publicatie.

Resultaten

Onze database-zoekopdrachten leverden 1624 records op. Na verwijdering van duplicaten, hebben we 1342 publicaties gescreend, beoordeelden 142 in full-tekst, en includeerden 16 rapporten van 12 RCT's (negen gepubliceerde; ²³⁻³⁵ drie ongepubliceerde [NCT00597675, NCT00815035 en NCT01324401] voor meta-analyse (Figuur 1).

De kenmerken van elke studie die in deze studie is opgenomen zijn samengevat in tabel 1 en zijn verhalend beschreven in de bijlage. De criteria om in aanmerking te komen voor een proef zijn in tabelvorm opgenomen de appendix. In het kort namen studies 1041 deelnemers op (mediaan aantal deelnemers tijdens proeven 43 [IQR 26-66]; mediaan van mediane leeftijd in trials van 8 · 7 jaar [5 · 9-11 · 2]; 39% vrouwen, 61% mannen) die pinda's ondergingen orale immunotherapie (vier onderzoeken met eigen geneesmiddelen producten en acht met niet-gepatenteerde producten) versus geen orale immunotherapie (*acht placebo-onderzoeken, drie vermijdingsonderzoeken en een sublinguale immunotherapie trial*) voor een mediane follow-up van 1 · 0 jaar (IQR 0 · 8-1 · 4; in totaal 1027 patiëntjaren;). Pinda orale immunotherapie betrokken ontvette licht gebrande pindameel in tien proeven (voor de resterende proeven, pindapasta, extract of gemalen en ontvet pinda werden gebruikt) en, in alle proeven, de gemiddelde startdosering was 0,5 mg (IQR 0 · 2-1 · 75) per dag, met een mediane doeldosis van 2000 mg (375-4000), en een mediane tijd om de onderhoudsfase te bereiken van 31 weken (25-51). In alle proeven waren beide groepen geïnstrueerd om pinda consumptie strikt te vermijden dan die voorzien in het onderzoek. De meeste studies hadden ook beperkingen of was het nodig om de onderzoekmedicatie aan te passen die werden genomen om een allergische reactie te voorkomen tot een eerder getolereerde dosis, waaronder: - geen inspanning of oefenen binnen 2-4 uur; - medicatie nemen na eten; - geen

dosering binnen 2 uur na het ontwaken, in slaap vallen of zijn moe; - lagere dosis tijdens de menstruatie; - niet douchen of zwemmen binnen 3-4 uur; - geen of een lagere dosis als koorts, infectie, of anderszins ziek voelen; - en geen dosis indien ongecontroleerd astma symptomen.

Studiekenmerken die de bevindingen niet veranderden waren – de drempelwaarde van orale voedselprovocatie bij het begin van het onderzoek, - controle cohort opdracht, - mediane deelnemer leeftijd, - en orale immunotherapie regime (eigendom al dan niet formulering, startdosis, doeldosis en behandelingsduur; bijlage). Al met al is het risico van bias voor alle uitkomsten over de opgenomen trials laag. We hadden een vermoeden van lichte bias voor urticaria met orale immunotherapie versus geen orale immunotherapie; een farmaceutisch bedrijf proef³³ rapporteerde niet volledig de uitkomstgegevens voor hun volwassen deelnemers. We hebben geen publicatiebias gedetecteerd voor enige uitkomst. Samenvatting van deze bevindingen met absoluut risico's voor alle uitkomsten is online beschikbaar. Negen onderzoeken (n = 950) meldden anafylaxiegegevens (NCT01324401) .23-25,27-29,31,33,35 orale immunotherapie verhoogt het risico op anafylaxie vergeleken met geen orale immunotherapie (tabel 2 en figuur 2). Orale immunotherapie verhoogde ook de incidentie van anafylactische reacties 968 persoonsjaren (tabel 2 en figuur 2). Dit effect was gezien ongeacht de drempelwaarde voor ingangsvraag, start of doel dosis, orale immunotherapie duur, leeftijd, controle groepsopdracht, of dat de formulering een was eigen product of niet (figuur 3). Het verhoogde percentage van anafylaxie was vergelijkbaar, ongeacht fase van immunotherapie (figuur 3). In vergelijking met proeven dat bevestigde pinda-allergiediagnose bij aanvang van de studie door orale toediening voedseluitdaging, proeven die geen 2 · 68 keer lager waren risico van anafylaxie met orale immunotherapie versus nee orale immunotherapie (gematigde geloofwaardigheid, figuur 3). Negen studies (n = 984) meldden het gebruik van epinefrine.23-25,27-29,31,33,35 Orale immunotherapie vergeleken met geen orale immunotherapie verhoogde het risico op epinefrine gebruik (figuur 3) en de frequentie ervan meer dan 936 persoonsjaren. We hebben nee gevonden subgroep effecten (appendix). Orale immunotherapie verhoogde ernstige bijwerkingen vergeleken met geen orale immunotherapie (figuur 4; NCT00597675, NCT00815035 en NCT01324401) .23-25,27-31,33,35 Geen enkele deelnemer stierf in een rechtszaak. Het risico op allergie of bijwerkingen die ernstig genoeg zijn om studie te veroorzaken stopzetting was hoger bij orale immunotherapie versus geen orale immunotherapie (figuur 4). Trials niet het vereisen van een entry-uitdaging had een 6 · 31-keer lager risico voor bijwerkingen die stopzetting van het onderzoek veroorzaken vergeleken met degenen die dat wel deden (gematigde geloofwaardigheid; bijlage). Proeven met eigen formuleringen waren 4 · 96 keer meer kans om reacties te veroorzaken die resulteerden in uitval van de deelnemer (lage geloofwaardigheid, bijlage). In tien onderzoeken (n = 919, 941 persoonjaren; NCT00597675, NCT00815035 en NCT01324401), 23,25,27,29-31,33,34 oraal Immunotherapie verhoogde de RR en IRR van een allergie of bijwerking in vergelijking met orale immunotherapie (figuur 4). De hoge I² was waarschijnlijk vals

opgeblazen door de smalle CI's en hoge frequentie van gebeurtenissen.^{58,59} Bevindingen voor specifieke allergische of ongewenste reacties worden samengevat door betrokkenheid van orgaansystemen (braken, vertegenwoordiger van gastro-intestinale reacties; angio-oedeem, indicatief voor muco-cutaneous; en ademhalingsreacties) in figuur 4 en tabel 2. Over orgaansystemen, orale immunotherapie verhoogde het risico en de frequentie van allergisch en ongunstig reacties (bijlage). Drie gebeurtenissen van eosinofiele oesofagitis waren gediagnosticeerd in vijf studies (n = 719), 28-30,33,35 allemaal in de orale immunotherapie groepen, maar te weinig om mee te bepalen vertrouwen in de omvang, variabiliteit en richting van behandelingseffect. Een surrogaat resultaat voor het voorkomen van out-of-clinic allergische reacties en anafylaxie, passeren onder toezicht geïmproviseerde mondelinge uitdaging in de kliniek, was meer waarschijnlijk in de orale immunotherapie groep dan in de geen orale immunotherapie groep (9 studies [n = 858 917], RR 12 · 42 [95% BI 6 · 82-22 · 61], I² = 0%, p <0,0001, tabel 2; NCT01324401) .23-25,29,30,33,35 Voor elke gram toename in oraal voedsel uitdaging dosis, de RR van het passeren van een uitdaging afgenomen met 26% (helling 0 · 74 [0 · 52-1 · 06], p interactie = 0,05, gematigde geloofwaardigheid; bijlage). Twee placebo-gecontroleerde onderzoeken^{26,30} beoordeelde deelnemer kwaliteit van leven door de ouderlijke proxy met behulp van Food Allergy Quality of Life Questionnaire-Parent Form (FAQLQ-PF) .20,60 Nog eens twee studies^{30,32} gebruikten zelfgerapporteerde FAQLQ-CF of Pediatric QoL [Quality of Life] Voorraadversie 4 · 0. Orale immunotherapie heeft de kwaliteit van leven niet verbeterd deelnemers door het minimaal belangrijke verschil (MID) vergeleken met geen orale immunotherapie door elke maatregel (gecombineerd ouder- en zelfrapportage RR naar bereik MID 1 · 21 [0 · 87-1 · 69], I² = 0%, p = 0 · 26; risico verschil 0 · 03 [-0 · 12-0 · 18], I² = 0%, p = 0 · 71, lage zekerheid). Evenzo was er geen verschil in kwaliteit van levensduur scores tussen groepen op elke maat. Trial-sequentiële, subgroep- en gevoeligheidsanalyses ondersteunde de algemene bevindingen.

Gevoeligheid Analyses lieten zien dat de bevindingen consistent waren of de controlegroep placebo, vermijding of sublinguale immunotherapie (appendix).

Discussie

Deze systematische review en meta-analyse van meer dan 1000 pinda-allergische patiënten in 12 gerandomiseerde studies levert hoge en matige zekerheid bewijs dat vergeleken met allergeenvermijding, huidige pinda oraal immunotherapie benaderingen de kans en frequentie van allergische reacties verhogen, waaronder anafylaxie, behoefte aan epinefrine en ernstige bijwerkingen.

Deze is ondanks orale immunotherapie effectief in toenemende drempels voor toezicht op voedselsituaties binnen de kliniek (dat wil zeggen desensibilisatie). De bevindingen waren onafhankelijk van protocol voor orale immunotherapie, gepatenteerde formulering of niet, en fase van immunotherapie (opbouw vs onderhoud). We vonden lage zekerheid bewijs dat orale immunotherapie de kwaliteit van leven niet kan verbeteren vergeleken met vermijding of placebo (inclusief

vermijding van allergieën). Voor de meeste resultaten, bleek het bewijs van voordeel of schade pas na meta-analyse van alle studies, terwijl de enkele studies onbesliste resultaten bij analyse afzonderlijk op brachten.

Deze gegevens komen overeen met de eerste proef met pinda's subcutane immunotherapie (SCIT),⁶¹ waarin drie van 11 behandelde deelnemers slaagden voor een orale voedselprovocatie, maar systemische bijwerkingen kwamen frequent voor (13%). Systemische allergische reacties in de pinda SCIT trial⁶¹ en een cohort study⁶² was stabiel tijdens zowel opbouw als onderhoudsfasen, consistent met de bevindingen van onze meta-analyse en in tegenstelling tot de ervaring met aeroallergeen immunotherapie.¹¹ In vergelijking met een baseline risico van 7,1%, schatten we het risico van anafylaxie met orale immunotherapie ongeveer 22% te zijn (incidentie van 23%), wat consistent is met retrospectief case-series studies van orale immunotherapie melding van een allergische reactie of anafylaxie waarvoor epinefrine nodig is van 23-27%.^{63,64}

In totaal contrasteert deze gegevens van het lage zekerheidsbewijs voor voordelen en schade aan meta-analyses van orale immunotherapie voor melkallergie vanwege onnauwkeurigheid en publicatie bias,¹² en de veel lagere snelheid van anafylaxie (1-4%) tijdens aeroallergeen immunotherapie.¹¹

Deze meta-analyse laat zien dat de huidige pinda orale immunotherapie regimes het immunologische doel van desensibilisatie kan bereiken, maar dat deze uitkomst niet is te vertalen naar het bereiken van de klinische en patiëntwens doel²⁰⁻²² van minder allergische reacties en anafylaxie. In plaats daarvan doet zich het tegenovergestelde voor, met meer allergische reacties en bijwerkingen met orale immunotherapie vergeleken met vermijding of placebo.

In plaats van de mening te geven dat deze gegevens het huidige orale immunotherapie onderzoeken als niet succesvol aanduiden, in plaats daarvan suggereren we dat dit onderzoek een belangrijke mijlpaal heeft bereikt in mechanistische maar niet klinische werkzaamheid.

Van een klinisch of biologisch perspectief, blijkt paradoxale desensitisatie versus longitudinale klinische bevindingen de labiliteit en onbetrouwbaarheid van allergeen drempels vastgesteld tijdens orale voedselprovocaties te vertonen, omdat patiënten vaak onvoorspelbaar eerder reageerden op eerder getolereerde doses buiten de kliniek.

Inderdaad, dat de mate van desensibilisatie met orale immunotherapie variabel en zelden compleet is, wordt bevestigd door onze meta-regressie bevindingen dat hoe hoger de pindadosis is bij de uitgangsvoedselprovocatie, hoe meer patiënten reageerden (26% hogere kans om te reageren voor elke gram toename in cumulatieve uitdaging dosis).

In sommige gevallen identificeerbaar, maar vaak onvermijdelijke factoren waren te wijten aan het veroorzaken van reacties.

Deze waren onder meer koorts of infecties, menstruatie, lichaamsbeweging of inspanning, temperatuurveranderingen (inclusief warme douches), dosering op een

lege maag, variabiliteit in astma controle en niet-naleving. Er deden zich veel reacties voor zonder identificeerbare cofactor.

De bijdrage van het vermijden van allergenen door deelnemers in het onderzoek aan onze bevindingen is onzeker omdat geen enkel onderzoek de naleving van de deelnemers van deze praktijk of elke verandering in het nemen van risico's gedrag heeft gemeld, zij het dat de bevindingen in onderzoeken hetzelfde waren bij de het gebruik van vermijding of placebo.

Vanuit een onderzoeksperspectief stellen deze gegevens het nut van orale voedingsproblemen in de kliniek als primaire (surrogaat) maat voor de werkzaamheid van de behandeling in pinda's allergie onderzoek ter discussie. Onderzoeken meten momenteel het succes van de behandeling door het feit of een behandelde patiënt al dan niet mag slagen voor een voedselprovocatie onder toezicht. Niettegenstaande de bekende beperkingen van voedselprovocatiemethoden,⁴² zijn voedselprovocaties onder toezicht diagnostische procedures zonder gevalideerd nut bij het voorspellen van het toekomstige risico en de frequentie van een patiënt van allergische reacties op pinda's als onderdeel van de dagelijkse inname orale immunotherapie dosis of anderszins in de echte wereld (dat wil zeggen, buiten de instelling van de kliniek).^{45,65,66} Een even beperkte surrogaat resultaat is de ernst van de reactie uitgelokt tijdens orale voedseluitdaging omdat verschillende studies hebben aangetoond dat de ernst van een voedselallergische reactie dat wel doet voorspel niet de ernst van de volgende.^{18,65,66} Op zijn beurt, voor de toekomst studies, zoals aanbevolen door GRADE,⁵¹ de National Instituut voor allergie en infectieziekten en FDA,⁴⁵ en andere organisaties,^{43,44} de primaire maatregelen om schat gezondheidseffecten en schade van interventies voor IgE-gemedieerde voedselallergieën moeten patiëntgericht zijn uitkomsten, zoals een risico en snelheid van allergie en anafylactische reacties. Deze studie toont de behoefte aan dergelijke aanpak. Deze meta-analyse toont met weinig zekerheid bewijs dat pinda orale immunotherapie de kwaliteit van leven van patiënten met vergeleken met pinda-allergie met vermijding van allergenen en placebo. Deze bevinding is binnen in tegenstelling tot die gegenereerd door ongecontroleerde observatie studies met een hoog risico op vertekening en bias die dat zou kunnen invloed hebben op de publieke opinie. Groot, goed gedaan gerandomiseerde gecontroleerde studies zijn vereist om het effect, indien aanwezig, van pinda orale immunotherapie op kwaliteit van leven. Misschien belangrijker is om de waarde van de patiënt te verduidelijken en preferences^{51,67} met betrekking tot voedselallergie therapieën in algemeen. Deze aanpak omvat ook het verkrijgen van een duidelijk begrip van de therapeutische verwachtingen van patiënten en variabiliteit in de besluitvorming over de trade-offs tussen gewenste en ongewenste gevolgen van verschillende behandelingsopties. Sterke punten van deze beoordeling zijn inclusief zoek, identificeer meer dan vijf keer het monster grootte in tien extra studies dan de meest recente meta-analyses,^{13,36} en methodologische strengheid. Resultaat analyses, eerder gericht op patiënt belangrijke resultaten dan de surrogaatresultaten, had een algemeen laag risico op vooroordeel; consistent over populaties, interventies en vergelijken; en waren robuust tegen IRR, subgroep, trial sequentiële en gevoeligheidsanalyses. Ondanks

het opnemen van alle beschikbare RCT's, 12 studies waaronder 1000 deelnemers met een mediane steekproefomvang van 50 patiënten, dit monster is relatief klein om standaard cardiovasculaire of astmaonderzoeken. Wij hebben het aangepakt dit probleem door gebruik te maken van trial-sequentiële analyse, welke toonde aan dat voldoende informatie beschikbaar was om te bereiken conclusies, en de formele GRADE-aanpak, die biedt een gedefinieerd kader voor het beoordelen van de zekerheid (kwaliteit) van het bewijsmateriaal voor onnauwkeurigheid, onder andere domeinen. Ten tweede konden we geen gegevens verkrijgen van sommige onderzoeken hebben niet al hun gegevens volledig gerapporteerd alle deelnemers aan de studie. We hebben hiervoor auteurs benaderd aanvullende informatie over uitkomstgegevens, maar niet ontvang bevredigende antwoorden. In het geval van ontbrekende gegevens, we hebben een aantal plausibele aannames gedaan die dat niet deden de algemene bevindingen wezenlijk veranderen. Hoewel wij waargenomen enkele rationele en plausibele⁵⁸ subgroepseffecten met behulp van meta-regressie, deze relaties tijdens de proef niveau moet worden bevestigd met individueel patiëntniveau data-analyse. Orale immunotherapie in de inbegrepen studies werden gedurende een mediane periode van 1 jaar toegediend, maar varieerden tot 5 - 8 jaar, en voornamelijk bij kinderen. Of het nu op langere termijn is orale immunotherapie of bevalling bij volwassenen heeft een verschillende werkzaamheid en veiligheidsprofiel dan waargenomen in deze studie vereist nader onderzoek, zij het wij vonden een vergelijkbaar risico en dezelfde snelheid van allergisch en anafylactisch evenementen tijdens opbouw en onderhoudsfasen, en ongeacht leeftijd. We gebruikten prospectieve observatie studies met vergelijkbare resultaten om het basisrisico te schatten van allergische reacties.^{18,19} Voor populaties op een andere basisrisico, de geschatte relatieve waarde effecten zou nog steeds van toepassing zijn omdat ze zich vertalen in niveaus van baseline risico.^{40,68} Studies niet uniform en expliciet rapport antihistamineprofylaxe, welke zou kunnen zijn belangrijk omdat patiënten op immunotherapie zouden kunnen zijn het nemen van antihistaminica om te proberen bijwerkingen te verminderen. Evenzo vonden we een hoog gastro-intestinaal niveau nadelige maar slechts drie gevallen van gerapporteerd eosinofiel slokdarmontsteking, mogelijk vanwege een onderdiagnose van eosinofiele oesofagitis bij afwezigheid van uniform en systematische evaluatie. Deze systematische review en meta-analyse vertegenwoordigen de meest uitgebreide en rigoureuze tot nu toe, voor onze kennis, biedt hoge en gemiddelde zekerheid bewijs dat de huidige aanpak van orale immunotherapie effectief een bescheiden mate van desensibilisatie bereiken maar klinisch bevorderen ze netto meer allergisch en anafylactische reacties in plaats van ze te voorkomen als de bedoeling was. Deze gegevens ondersteunen de behoefte aan verbeterd voedsel allergiebehandelingsbenaderingen met een verhoogde veiligheid profiel en trials gericht op patiënt belangrijke uitkomsten. Gezien de huidige mening van pinda-allergie oraal immunotherapie als een model voor andere voedselallergieën gecombineerd met de stijgende wereldwijde prevalentie van voedsel allergie, deze bevindingen zijn belangrijk en belangrijk voor de voortdurende ontwikkeling van therapieën voor voedselallergieën en verbeterde patiëntresultaten.

Referenties

- 1 Prescott SL, Pawankar R, Allen KJ, et al. A global survey of changing patterns of food allergy burden in children. *World Allergy Organ J* 2013; **6**: 21.
- 2 Finding a path to safety in food allergy: assessment of the global burden, causes, prevention, management, and public policy. In: Oria MP, Stallings VA, eds. *Finding a path to safety in food allergy: assessment of the global burden, causes, prevention, management, and public policy*. Washington, DC: National Academies Press, 2016.
- 3 Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, et al. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *JAMA* 2010; **303**: 1848–56.
- 4 Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014; **69**: 992–1007.
- 5 Savage J, Sicherer S, Wood R. The natural history of food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016; **4**: 196–203.
- 6 Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006; **117**: 391–97.
- 7 Couzin-Frankel J. Toxin or treatment? *Science* 2018; **362**: 278–82.
- 8 Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911; **177**: 1572–73.
- 9 Freeman J. Further observations on the treatment of hay fever by hypodermic inoculations of pollen vaccine. *Lancet* 1911; **178**: 814–17.
- 10 Virchow JC, Backer V, Kuna P, et al. Efficacy of a house dust mite sublingual allergen immunotherapy tablet in adults with allergic asthma: a randomized clinical trial. *JAMA* 2016; **315**: 1715–25.
- 11 Durham SR, Penagos M. Sublingual or subcutaneous immunotherapy for allergic rhinitis? *J Allergy Clin Immunol* 2016; **137**: 339–49.e10.
- 12 Brozek JL, Terracciano L, Hsu J, et al. Oral immunotherapy for IgE-mediated cow's milk allergy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy* 2012; **42**: 363–74.
- 13 Nurmatov U, Dhani S, Arasi S, et al. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017; **72**: 1133–47.
- 14 Sampson HA. Peanut oral immunotherapy: is it ready for clinical practice? *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013; **1**: 15–21.
- 15 Mansfield LE. Oral immunotherapy for peanut allergy in clinical practice is ready. *Allergy Asthma Proc* 2013; **34**: 205–09.
- 16 Thyagarajan A, Varshney P, Jones SM, et al. Peanut oral immunotherapy is not ready for clinical use. *J Allergy Clin Immunol* 2010; **126**: 31–32.
- 17 Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001–2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007; **119**: 1016–18.
- 18 VanderLeek TK, Liu AH, Stefanski K, Blacker B, Bock SA. The natural history of peanut allergy in young children and its association with serum peanut-specific IgE. *J Pediatr* 2000; **137**: 749–55.
- 19 Cherkaoui S, Ben-Shoshan M, Alizadehfar R, et al. Accidental exposures to peanut in a large cohort of Canadian children with peanut allergy. *Clin Transl Allergy* 2015; **5**: 16.
- 20 Flokstra-de Blok BM, Dubois AE. Quality of life measures for food allergy. *Clin Exp Allergy* 2012; **42**: 1014–20.
- 21 Dunlop JH, Keet CA. Goals and motivations of families pursuing oral immunotherapy for food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; **7**: 662–63.e18.
- 22 Kao LM, Greenhawt MJ, Warren CM, Siracusa M, Smith BM, Gupta RS. Parental and parent-perceived child interest in clinical trials for food allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; **120**: 331–33.e1.
- 23 Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, et al. A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation of the allergic response. *J Allergy Clin Immunol* 2011; **127**: 654–60.
- 24 Anagnostou K, Islam S, King Y, 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.
- 25 Tang ML, Ponsonby AL, Orsini F, et al. Administration of a probiotic with peanut oral immunotherapy: a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2015; **135**: 737–44.e8.
- 26 Dunn Galvin A, McMahon S, Ponsonby AL, Hsiao KC, Tang MLK, PPOIT study team. The longitudinal impact of probiotic and peanut oral immunotherapy on health-related quality of life. *Allergy* 2018; **73**: 560–68.
- 27 Hsiao KC, Ponsonby AL, Axelrad C, Pitkin S, Tang MLK, PPOIT study team. Long-term clinical and immunological effects of probiotic and peanut oral immunotherapy after treatment cessation: 4-year follow-up of a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2017; **1**: 97–105.
- 28 Narisety SD, Frischmeyer-Guerrero PA, Keet CA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study of sublingual versus oral immunotherapy for the treatment of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015; **135**: 1275–82.e1–6.
- 29 Bird JA, Spergel JM, Jones SM, 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 Pract* 2018; **6**: 476–85.e3.
- 30 Blumchen K, Trendelenburg V, Ahrens F, et al. Efficacy, safety, and quality of life in a multicenter, randomized, placebo-controlled trial of low-dose peanut oral immunotherapy in peanut allergic children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; **7**: 479–91.e10.
- 31 Reier-Nilsen T, Michelsen MM, Lodrup Carlsen KC, et al. Feasibility of desensitizing children highly allergic to peanut by high-dose oral immunotherapy. *Allergy* 2019; **74**: 337–48.
- 32 Reier-Nilsen T, Carlsen LKC, Michelsen MM, et al. Does oral immunotherapy improve quality of life in children with severe peanut allergy? *Allergy* 2018; **73** (suppl 105): 69–70.
- 33 PALISADE group of clinical investigators, Vickery BP, Vereda A, et al. AR101 oral immunotherapy for peanut allergy. *N Engl J Med* 2018; **379**: 1991–2001.
- 34 Burks A, Casale T, Beyer K, et al. Age-related findings from the Peanut Allergy Oral Immunotherapy Study of AR101 for Desensitization (PALISADE) study. *Ann Allergy, Asthma Immunol* 2018; **121** (suppl): S4.
- 35 Fauquet JL, Michaud E, Pereira B, et al. Peanut gastrointestinal delivery oral immunotherapy in adolescents: Results of the build-up phase of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial (PITA study). *Clin Exp Allergy* 2018; **48**: 862–74.
- 36 Nurmatov U, Venderbosch I, Devereux G, Simons FE, Sheikh A. Allergen-specific oral immunotherapy for peanut allergy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; **9**: CD009014.
- 37 Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Group P. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med* 2009; **6**: e1000097.
- 38 Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; **336**: 924–26.
- 39 Higgins JPT, Green S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, version 5-1.0. Oxford: The Cochrane Collaboration, 2011. <http://handbook-5-1.cochrane.org/> (accessed Dec 6, 2018).
- 40 Schünemann HJ, Higgins JPT, Vist GE, et al. Chapter 14: Completing 'Summary of findings' tables and grading the certainty of the evidence. In: Higgins Thomas JP, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA, eds. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, version 6 (2nd edition). London: Cochrane, 2019.
- 41 Wood RA. Oral immunotherapy for food allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2017; **27**: 151–59.
- 42 Rodriguez Del Rio P, Escudero C, Sanchez-Garcia S, Ibanez MD, Vickery BP. Evaluating primary end points in peanut immunotherapy clinical trials. *J Allergy Clin Immunol* 2019; **143**: 494–506.
- 43 Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy* 2007; **62**: 317–24.
- 44 Mantelli F, Lambiase A, Bonini S, Bonini S. Clinical trials in allergic conjunctivitis: a systematic review. *Allergy* 2011; **66**: 919–24.

- 45 Plaut M, Sawyer RT, Fenton MJ. Summary of the 2008 National Institute of Allergy and Infectious Diseases-US Food and Drug Administration workshop on food allergy clinical trial design. *J Allergy Clin Immunol* 2009; **124**: 671–78.e1.
- 46 US FDA. CFR—Code of Federal Regulations Title 21. 2018. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfcfr/cfrsearch.cfm?fr=312.32> (accessed Dec 6, 2018).
- 47 Alshurafa M, Briel M, Akl EA, et al. Inconsistent definitions for intention-to-treat in relation to missing outcome data: systematic review of the methods literature. *PLoS One* 2012; **7**: e49163.
- 48 Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011; **343**: d5928.
- 49 Akl EA, Sun X, Busse JW, et al. Specific instructions for estimating unclearly reported blinding status in randomized trials were reliable and valid. *J Clin Epidemiol* 2012; **65**: 262–67.
- 50 Busse JW GG. Modification of Cochrane tool to assess risk of bias in randomized trials. 2013. <https://distillercer.com/wp-content/uploads/2014/02/Tool-to-Assess-Risk-of-Bias-in-Randomized-Controlled-Trials.docx> (accessed Dec 6, 2018).
- 51 Guyatt GH, Oxman AD, Schunemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: a new series of articles in the Journal of Clinical Epidemiology. *J Clin Epidemiol* 2011; **64**: 380–82.
- 52 Akl EA, Johnston BC, Alonso-Coello P, et al. Addressing dichotomous data for participants excluded from trial analysis: a guide for systematic reviewers. *PLoS One* 2013; **8**: e57132.
- 53 Bassler D, Montori VM, Briel M, et al. Reflections on meta-analyses involving trials stopped early for benefit: is there a problem and if so, what is it? *Stat Methods Med Res* 2013; **22**: 159–68.
- 54 Int'Hout J, Ioannidis JP, Borm GF. The Hartung-Knapp-Sidik-Jonkman method for random effects meta-analysis is straightforward and considerably outperforms the standard DerSimonian-Laird method. *BMC Med Res Methodol* 2014; **14**: 25.
- 55 Sweeting MJ, Sutton AJ, Falck-Lambert PC, Lambert PC. What to add to nothing? Use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med* 2004; **23**: 1351–75.
- 56 Harbord RM, Egger M, Sterne JA. A modified test for small-study effects in meta-analyses of controlled trials with binary endpoints. *Stat Med* 2006; **25**: 3443–57.
- 57 Guyatt GH, Oxman AD, Montori V, et al. GRADE guidelines: 5. Rating the quality of evidence—publication bias. *J Clin Epidemiol* 2011; **64**: 1277–82.
- 58 Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al. GRADE guidelines: 7. Rating the quality of evidence—inconsistency. *J Clin Epidemiol* 2011; **64**: 1294–302.
- 59 Rucker G, Schwarzer G, Carpenter JR, Schumacher M. Undue reliance on I² in assessing heterogeneity may mislead. *BMC Med Res Methodol* 2008; **8**: 79.
- 60 DunnGalvin A, Cullinane C, Daly DA, Flokstra-de Blok BM, Dubois AE, Hourihane JO. Longitudinal validity and responsiveness of the Food Allergy Quality of Life Questionnaire—Parent Form in children 0–12 years following positive and negative food challenges. *Clin Exp Allergy* 2010; **40**: 476–85.
- 61 Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA, Christensen F, Leung DY. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1992; **90**: 256–62.
- 62 Nelson HS, Lahr J, Rule R, Bock A, Leung D. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. *J Allergy Clin Immunol* 1997; **99**: 744–51.
- 63 Wasserman RL, Factor JM, Baker JW, et al. Oral immunotherapy for peanut allergy: multipractice experience with epinephrine-treated reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2014; **2**: 91–96.
- 64 Wasserman RL, Hague AR, Pence DM, et al. Real-world experience with peanut oral immunotherapy: lessons learned from 270 patients. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; **7**: 418–26.e4.
- 65 Hourihane JO, Grimshaw KE, Lewis SA, et al. Does severity of low-dose, double-blind, placebo-controlled food challenges reflect severity of allergic reactions to peanut in the community? *Clin Exp Allergy* 2005; **35**: 1227–33.
- 66 Pettersson ME, Koppelman GH, Flokstra-de Blok BMJ, Kollen BJ, Dubois AEJ. Prediction of the severity of allergic reactions to foods. *Allergy* 2018; **73**: 1532–40.
- 67 Zhang Y, Coello PA, Brožek J, et al. Using patient values and preferences to inform the importance of health outcomes in practice guideline development following the GRADE approach. *Health Qual Life Outcomes* 2017; **15**: 52.
- 68 Deeks JJ. Issues in the selection of a summary statistic for meta-analysis of clinical trials with binary outcomes. *Stat Med* 2002; **21**: 1575–600.