Anti-IgE behandeling met Orale immunotherapie bij patiënten met meervoudige voedselallergieën: een dubbelblinde, gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek.'

Sandra Andorf, Natasha Purington, Whitney M Block, Andrew J Long, Dana Tupa, Erica Brittain, Amanda Rudman Spergel, Manisha Desai, Stephen J Galli, Kari C Nadeau, R Sharon Chinthrajah

Lancet Gastroenterol Hepatol 2017 Published Online December 11, 2017

SAMENVATTING

Achtergrond

Ondanks de vooruitgang bij de orale immunotherapie met enkelvoudige voeding, is er weinig bewijsmateriaal met betrekking tot de veiligheid en werkzaamheid van de behandeling van personen met meervoudige voedselallergie (multifood). We hebben een pilotstudie uitgevoerd om te testen of anti-IgE (omalizumab) in combinatie met multifood orale immunotherapie ten goede kwam aan meervoudig-voedsel allergische patiënten.

Methoden

Er werd een geblindeerde, fase 2 klinische studie aan de Stanford University uitgevoerd. Deelnemers met meervoudige voedsel allergieën van 4-15 jaar werden ingeschreven en gevalideerd door dubbelblinde, placebo-gecontroleerde voedselprovocaties voor hun uitlokkende voedingsmiddelen. Inclusiecriteria waren onder meer een positieve huidpriktest van 6 mm of meer (diameter van de kwaddel, boven de negatieve controle), een voedsel specifiek serum IgE-concentratie van meer dan 4 kU/ L voor elk voedsel, of beide, en een positieve dubbelblinde, placebo-gecontroleerde voedselprovocatie bij

© NAN-december 2017
Overname met schriftelijke toestemming en bronvermelding toegestaan

500 mg of minder voedseleiwit. Exclusiecriteria waren eosinofiele oesofagitis en ernstig astma. Deelnemers werden gerandomiseerd (3:1) met een groepsgrootte van vier, om meervoudig voedsel orale immunotherapie te ontvangen van twee tot vijf voedingsmiddelen, samen met omalizumab (n = 36) of placebo (n = 12). 12 personen die aan dezelfde inclusiecriteria voldeden en uitsluitingscriteria werden opgenomen als controles. Deze personen werden niet gerandomiseerd en kregen geen van beiden omalizumab noch orale immunotherapie. Omalizumab of placebo werd gedurende 16 weken subcutaan toegediend, met orale immunotherapie startend vanaf week 8 en werd 20 weken vóór de eind dubbelblind, placebogecontroleerd voedselprovocatie gestopt in week 36. Het primaire eindpunt was het aantal deelnemers dat was geslaagd voor de dubbelblinde, placebogecontroleerde voedselprovocaties voor ten minste twee van hun uitlokkende voedingsmiddelen.
Deze voltooide proef is geregistreerd bij ClinicalTrials.gov, nummer NCT02643862.

Bevindingen

Tussen 25 maart 2015 en 18 augustus 2016 werden 165 deelnemers beoordeeld op geschiktheid, van wie 84 niet voldeden aan de inclusiecriteria en 21 weigerden deel te nemen.
We hebben 48 in aanmerking komende deelnemers ingeschreven en gerandomiseerd en de resterende 12 patiënten werden opgenomen als niet-gerandomiseerde, onbehandelde controles.
In week 36, een aanzienlijk groter deel van de met omalizumab ondersteunde behandelden (30 [83%] van 36) versus placebo (vier [33%] van de 12) deelnemers slaagden voor de dubbelblind, placebogecontroleerde voedselprovocaties voor 2 gram eiwit voor twee of meer van hun uitlokkende voedingsmiddelen (odds ratio 10 · 0, 95% CI 1 · 8-58 · 3, p = 0 · 0044). Alle deelnemers voltooiden het onderzoek. Er waren geen ernstige of ernstige (graad 3 of slechter) reacties. Deelnemers aan de omalizumab-groep hadden een significant lagere mediane per-deelnemer percentage van orale immunotherapie doses geassocieerd met eventuele bijwerkingen

© NAN-december 2017
Overname met schriftelijke toestemming en bronvermelding toegestaan

(27% versus 68%; p = 0 · 0082).
De meest voorkomende reacties in beide groepen waren gastro-intestinale reacties.

Interpretatie

Bij meervoudig voedselallergische patiënten verbetert omalizumab de werkzaamheid van meervoudige voedsel orale immunotherapie en maakt een veilige en snelle desensibilisatie mogelijk.

Onderzoek in context

Bewijs vóór deze studie.

We hebben PubMed doorzocht met de termen "multiple food allergy", "Voedselallergie en omalizumab" en "orale immunotherapie" voor artikelen die zijn gepubliceerd op of vóór 1 oktober 2017, zonder startdatum of taalbeperkingen. We vonden twee piloot klinische trials met omalizumab met een eenmalige allergische orale immunotherapie voor beide melk of pinda. De enige meervoudige allergeen orale immunotherapie protocol met behulp van omalizumab was onze oorspronkelijke fase 1-publicatie over de veiligheid en verdraagbaarheid van orale immunotherapie protocol voor meerdere voedingsmiddelen met behulp van omalizumab. Dat echter onderzoek omvatte geen placebogroep.

Toegevoegde waarde van deze studie

Voor zover wij weten, is dit de eerste fase 2, gerandomiseerd, gecontroleerde studie om de werkzaamheid en veiligheid van te onderzoeken omalizumab gecombineerd met meervoudig voedselallergenen oraal immunotherapie. Onze aanpak komt tegemoet aan een cruciale behoefte aan effectieve gelijktijdige multifood desensibilisatie in een sterk atopische populatie met meerdere allergieën, voor wie het risico bestaat bijna-fatale of fatale voedselallergische reacties.

Implicaties van al het beschikbare bewijsmateriaal

Onze bevindingen leveren bewijs dat patiënten met multifood allergieën kunnen veilig en effectief ongevoelig worden gemaakt voor hun beledigend voedsel met een combinatie van multifood oraal immunotherapie met omalizumab-behandeling. Deze resultaten zullen mogelijk de klinische praktijk beïnvloeden en toekomstige proeven met behulp van omalizumab als aanvullend medicijn met voedselallergeen immunotherapie voor patiënten met voedselallergieën.

Sponsoring

© NAN-december 2017
Overname met schriftelijke toestemming en bronvermelding toegestaan

NEDERLANDS ANAFYLAXIS NETWERK *Uw Partner bij levensbedreigende allergieën*

US National Institutes of Health (NIH)

© NAN-december 2017
Overname met schriftelijke toestemming en bronvermelding toegestaan

NEDERLANDS ANAFYLAXIS NETWERK *Uw Partner bij levensbedreigende allergieën*

Allereerst: Wat en waarvoor is Omalizumab?

Omalizumab is een medicijn dat in eerste instantie ontwikkeld is voor de behandeling van ernstige aanhoudende astmaklachten. De merknaam is Xolair, van Genetech, San Francisco, CA, USA), en is een van recombinant-DNA afgeleid gehumaniseerd IgGl monoklonaal antilichaam, dat selectief menselijk IgE bindt, de binding van IgE aan IgE-receptoren met hoge affiniteit (FceRI's) op het oppervlak van mestcellen en basofielen remt; vermindert de expressie van de receptor en vermindert bloedniveaus van vrije IgE.[7,8]

Normaal zijn de niet-medicamenteuze adviezen bij *astma* stoppen met roken, voldoende beweging, vermijding van prikkels en gewichtsreductie bij obesitas. Bij minder frequente astmaklachten (≤ 2×/week) is 'zo nodig'-gebruik van een kortwerkend β2-sympathicomimeticum aangewezen. Bij frequentere klachten (≥ 3×/week) en vaker gebruik van een kortwerkend β2-sympathicomimeticum, is *onderhoudsbehandeling* met een inhalatiecorticosteroïd (ICS) geïndiceerd. Indien hiermee onvoldoende astmacontrole wordt bereikt, kan een langwerkend β2-sympathicomimeticum worden toegevoegd aan de onderhoudsbehandeling met ICS.
Omalizumab komt alleen in aanmerking bij patiënten vanaf 6 jaar met *ernstig persisterend allergisch! astma* en onvoldoende respons op hoge doses inhalatiecorticosteroïden en een langwerkend β2-sympathicomimeticum. Na 16 weken dient het effect van omalizumab door de arts beoordeeld te worden.

Bij kinderen en jongeren van 6–18 jaar gebeurt indicatiestelling door een kinderarts-pulmonoloog (kinderlongarts) met ruime ervaring in het behandelen van moeilijk behandelbaar of therapieresistent astma, op basis van de richtlijn: NVK richtlijn astma).

Voor dit geneesmiddel is geen advies vastgesteld over de plaats in de medicamenteuze behandeling van chronische spontane urticaria.

© NAN-december 2017
Overname met schriftelijke toestemming en bronvermelding toegestaan

NEDERLANDS ANAFYLAXIS NETWERK *Uw Partner bij levensbedreigende allergieën*

HET ONDERZOEK

(Bij dit artikel horen veel grafieken, indien u deze wenst te ontvangen kunt u een bericht sturen naar steun@ernstigeallergie.nl met het verzoek om de bijlage bij het artikel over OIT ondersteunt met Anti-IgE toe te zenden.

Introductie

Ongeveer 30% van de voedselallergische personen heeft meervoudige voedselallergieën.[1] De ontwikkeling van effectievere voedsel-allergiebehandelingen zijn vooral belangrijk voor dergelijke patiënten, omdat het gelijktijdig voorkomen van meervoudige allergieën het risico op accidentele inname en bijna-fatale afloop of fatale anafylaxie verhoogt.[1]

Hoewel veel onderzoeken de werkzaamheid van orale immunotherapie voor single voedingsmiddelen hebben geëvalueerd, zijn onderzoeken naar orale immunotherapie voor meerdere voedingsmiddelen beperkt vanwege de werkzaamheid en veiligheidsbelangen.[2-6]
Onderzoeken[9-12] hebben aangetoond dat desensibilisatie van voedselallergieën relatief snel kan worden bereikt wanneer enkelvoudige orale immuuntherapie wordt gecombineerd met Omalizumab (zie kader) bij mensen die allergisch voor zijn enkelvoudige voedsel. Een fase 1 veiligheidsstudie[13] rapporteerde dat de initiële dosering van de startdosis van het voedseleiwit met de ondersteuning van omalizumab *(gedurende de eerste 16 weken van een 40 weken orale immunotherapiebehan-deling)* verhoogd kon worden tijdens snelle orale immunotherapie met melk.
Een vervolgstudie[9] toonde aan dat het combineren van omalizumab met orale melk immunotherapie de veiligheidsuitkomsten aanzienlijk heeft verbeterd in de omalizumab- versus placebogroep.
Significante verbeteringen in de werkzaamheid van orale immunotherapie met de eerste behandeling met omalizumab (versus placebo) zijn ook gerapporteerd in een fase 2 klinische proef[10] implementatie van snelle pinda orale immunotherapie.

© NAN-december 2017
Overname met schriftelijke toestemming en bronvermelding toegestaan

Omdat meervoudige-voedselallergische personen zouden kunnen profiteren van deze behandeling en omalizumab mogelijk hun risico op IgE-gemedieerde allergische reacties vermindert, hebben we een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde fase 2-studie ontworpen om te bepalen of het initiële gebruik van omalizumab (startend 8 weken voor aanvang van de meervoudige orale immunotherapie) de werkzaamheid van meervoudige orale immunotherapie verbetert vergeleken met enkelvoudige immunotherapie, zoals bepaald door een dubbelblinde, placebo-gecontroleerde voedselprovocatie (hierna genoemd "voedsel provocatie") na 36 weken.

METHODE

Onderzoek ontwerp

We hebben een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebo-gecontroleerde, fase 2 klinische proef bij het Sean N Parker Centre voor Allergie- en astmaonderzoek aan de Stanford University van 25 maart 2015 tot 18 augustus 2016 met Stanford IRB-goedkeuring onder IND 14831.
In aanmerking komende deelnemers waren 3:1 willekeurig ingedeeld (gerandomiseerd) om omalizumab te ontvangen (gedoseerd per productinjectie) of placebo gedurende 16 weken, waarna de behandeling werd stopgezet.
Meervoudig voedsel orale immunotherapie bestaande uit gelijke delen van maximaal vijf uitlokkende voedingsmiddelen werden toegediend van week 8 tot en met 36, met bijwerken naar een onderhoudsdosis van 2 g per levensmiddel. Cashewnoot, walnoot, hazelnoot, amandel, sesamzaad, koemelk, kippenei, pinda, soja en tarwe werden opgenomen als voedsel in deze studie. De term meervoudig voedsel (multifood) kan verwijzen naar verschillende voedingsmiddelen of, bijvoorbeeld, verschillende noten.
Een controle groep van 12 personen die aan dezelfde inclusie en uitsluitingscriteria voldeden werden als vergelijkingsgroep opgenomen voor de onderzoeken die verandering van IgE en IgG4 niveaus evalueren en de IgG4 / IgE-verhouding evenals huidpriktest veranderingen in de diameter van de wervelkolom van baseline tot

© NAN-december 2017
Overname met schriftelijke toestemming en bronvermelding toegestaan

post-oraal immunotherapie in de studiesuccessen. De studie werd gemonitord door een onafhankelijke Data and Safety Monitoring Board (DSMB) geleverd door de US National Institutes of Health (NIH; DAIT DSMB) en een onafhankelijke NIH Medical Monitor.

Deelnemers

We namen deelnemers van 4-15 jaar mee die door voedselprovocaties bewezen allergieën hebben voor meer dan één voedsel. Inclusiecriteria omvatten een positieve huidpriktest van 6 mm of meer (kwaddel diameter, boven de negatief controle), een voedsel specifieke serum IgE-concentratie van meer dan 4 kU / L voor elk voedsel, of beide, en een positief (mislukt) voedseluitdaging bij 500 mg of minder van voedseleiwit. Exclusiecriteria waren eosinofiele oesofagitis en ernstige astma. Een volledige lijst van opname en uitsluiting criteria worden getoond in de bijlage (pp 42-44). Deelnemers werden gerekruteerd van verwijzingen naar een enkele studiesite (dat wil zeggen, Stanford) en van een wachtlijst van in aanmerking komende personen die willekeurig werd geselecteerd voor screening. Geschreven geïnformeerde toestemming werd verkregen vóór randomisatie.

Randomisatie en maskering

In aanmerking komende deelnemers werden willekeurig toegewezen 3:1 aan omalizumab of placebo, met behulp van een computer en 4 × 4 blok randomisatie. Randomisatie om omalizumab of placebo te ontvangen werd gestratificeerd naar geslacht en voorbereid door een geblindeerde biostatisticus. 3:1 randomisatie tussen omalizumab en placebo werd gekozen om de verwachte compliance verbeteren, maar ook voorzien voldoende grote steekproefgroottes voor de statistische analyse.

Ontblinden van randomisatieopdrachten of tijdens voedselprovocaties werd gespecificeerd om alleen in de geval van een complicatie of als de hoofdonderzoeker of DSMB bepaalde dat ontblindering noodzakelijk was. In de loop van de studie was er geen ontblindering nodig. Na voltooiing van elke deelnemer's eindstudiebezoek en

© NAN-december 2017
Overname met schriftelijke toestemming en bronvermelding toegestaan

bevestiging van de gegevensinvoervergrendeling, diende het onderzoekspersoneel een formeel verzoek in voor het vrijgeven van deelnemersspecifieke gegevens. Dit formele verzoek werd gezonden naar de Stanford Investigational Pharmacist op het moment van ontblindering.

Procedures

Alle deelnemers werden gescreend met behulp van gepubliceerd, gestandaardiseerde procedures van huidpriktesten, specifiek IgE tests en voedselprovocaties, zoals in het protocol beschreven is. Voedselprovocaties werden gedaan met behulp van gestandaardiseerde, gevalideerde, gefaseerde doses en werden als positief beschouwd als objectieve symptomen werden gediagnosticeerd door getraind personeel.
Deelnemers ondergingen basis voedselprovocaties (en voedselprovocaties in week 36) voor enkele uitlokkende voedingsmiddelen op afzonderlijke dagen. Het voedsel dat bij elke deelnemer meervoudig voedsel orale immunotherapie is inbegrepen, inclusief die waarvoor de deelnemer een significante allergische reactie had op 500 mg of minder cumulatieve dosis voedseleiwit in de individuele voedselprovocatie gedaan bij het basis onderzoek.

Een deelnemer zou aan tot vijf voedingsmiddelen kunnen worden blootgesteld via hun meervoudig voedselproduct voor de orale immunotherapie.
Voor die deelnemers met allergieën voor meer dan vijf voedingsmiddelen, zijn de voedingsmiddelen voor het meervoudige voedsel orale immunotherapie regime gekozen die bij screening werden geassocieerd met een lagere cumulatieve getolereerde dosis bij de baseline voedselprovocaties, en die waarvoor de deelnemer een relatief hogere specifieke IgE-concentratie had, of een grotere kwaddeldiameter van de huidpriktest (of beide) vergeleken met andere voedselallergenen.
Bovendien voor die deelnemers die zowel cashewnoten en een allergie voor pistache hadden of walnoot en pecannoten werden cashewnoten of walnoten opgenomen in de meervoudige voedsel

© NAN-december 2017
Overname met schriftelijke toestemming en bronvermelding toegestaan

orale immunotherapie. Op deze manier zouden we, aan het einde van het onderzoek kunnen testen op de mogelijkheid van desensibilisatie via orale immunotherapie van cashew als pistache of van walnoot en pecannoot bij relevante personen.
Bijwerkingen en drugsgerelateerdheid werden geëvalueerd door een getrainde arts.
Dosering van omalizumab werd gegeven volgens de instructies van de fabrikant en de productbijlage.
De initiële opschalingsdag van de dosis werd gedefinieerd als de eerste dag van dosering met orale immunotherapie; patiënten konden meerdere doses van elk voedsel op deze dag ontvangen.
Op de eerste dosis-opschalingsdag kregen de patiënten een begindosis van 5 mg voedingseiwit (gelijkelijk verdeeld over het aantal inbegrepen voedingsmiddelen), waarbij elke 30 minuten steeds meer doses worden toegediend tot het bereiken van 1250 mg of een maximaal verdragen dosis.
De deelnemers gingen vervolgens door met zelf toediening thuis van de gecombineerde orale immunotherapie bij de maximaal getolereerde dosis, en keerden elke 2-4 weken terug voor een verhoging van hun dagelijkse dosis (opbouwfase).
Wanneer deelnemers de onderhoudsdosis van 2 g per voedsel bereikten, werd deze dosis dagelijks gehandhaafd (onderhoudsfase) tot de voedselprovocatie in week 36 (volledige details van de orale immunotherapieprocedure staan in de appendix pp 56-63).
Follow-upintervallen waren ongeveer elke 2-4 weken en beoordelingen omvatten huidpriktesten, bloedonderzoeken, lichamelijke onderzoeken, dagboekrecensies, bijwerkingen, dosisopschaling, voedselprovocaties en spirometrie.

UITKOMSTEN

Het primaire eindpunt was het deel van de deelnemers die een voedselprovocatie bij 36 weken heeft doorstaan (dat wil zeggen, geen klinische reactiviteit op 2 g eiwit) voor elke twee voedingsmiddelen die zijn opgenomen in het orale immunotherapie-regime van elke deelnemer. Studie falen werd gedefinieerd als het

© NAN-december 2017
Overname met schriftelijke toestemming en bronvermelding toegestaan

niet bereiken van het primaire eindpunt. De mislukkingen werden verder verdeeld in behandeling of desensibilisatie mislukkingen. Falen van de behandeling werd gedefinieerd door 5 mg voedselproteïne (totaal) niet te verdragen tijdens de initiële opschalingsdag van de dosis (week 8); niet bereiken bij ten minste 300 mg totaal eiwit tegen week 16; of zoals bepaald door de hoofdonderzoeker of medische toezichthouder.
Desensibilisatie falen werd gedefinieerd door onvermogen om 2 g of meer van elk delend voedsel in week 34 in te nemen, en daarom niet in staat om in week 36 de voedselprovocaties te ondergaan; ernstige reacties tenminste 4 weken voor week 36; of klinische reactiviteit (graad 1 of slechter) tijdens de voedselprovocatie tot 2 g van alles, of op één na, van de voedingsmiddelen inbegrepen in de meervoudige voedsel orale immunotherapie van de deelnemer volgens schema in week 36. Alle studiefouten werden gevolgd tot het laatste gespecificeerde studiebezoek en gecontroleerd voor bijwerkingen, maar ondergingen niet langer voedselprovocaties.
Behandelmislukkingen werden open-label omalizumab aangeboden, vanaf week 17 (bijlage p 5).
Secundaire eindpunten waren de verhouding van deelnemers die een voedselprovocatie hebben doorlopen tot 4 g van elk van ten minste twee voedingsmiddelen in week 36; het aandeel van deelnemers die een voedseluitdaging hebben doorlopen tot 2 g elk van drie, vier of vijf voedingsmiddelen in week 36; het aandeel van deelnemers die met succes de opbouwfase hebben voltooid van orale immunotherapie tot de hoogste dosis (2 g elk eiwit) met slechts milde (graad 1) symptomen; en het percentage deelnemers dat succesvol de opbouw- en onderhoudsfasen van orale immunotherapie onderging met slechts milde symptomen.
De resterende secundaire eindpunten die worden vermeld in het protocol konden niet worden geanalyseerd omdat de meeste deelnemers niet akkoord gingen met verdere opschaling van voedselprovocaties hoger dan 4 g van elk voedsel vanwege de lange tijd die zou hebben nodig (meer dan 8 uur totaal). De uitkomsten voor de veiligheid werden bepaald door Common Terminologiecriteria voor

© NAN-december 2017
Overname met schriftelijke toestemming en bronvermelding toegestaan

ongewenste gebeurtenissen (CTCAE) versie 4.03-criteria en gedocumenteerd per regelgevende instantie richtlijnen. We maten huidkwaddel groottes van de huidpriktest en allergeen specifiek IgE- en IgG4-niveaus, en beoordeelden relaties met betrekking tot veiligheid en werkzaamheid van de uitkomsten en veranderingen over tijd.
Kruis-desensibilisatie (operationeel gedefinieerd hierin als desensibilisatie tegen een verwant allergeen voedsel waarvoor de deelnemer wel allergisch is maar dat niet was inbegrepen in de meervoudig voedsel orale immunotherapie) was ook geëvalueerd.

RESULTATEN

165 deelnemers werden beoordeeld op geschiktheid, van wie 84 niet voldeden aan de inclusiecriteria en 21 weigerden om deel te nemen (figuur 1). We hebben 48 in aanmerking komende deelnemers ingeschreven, leeftijd van 4-15 jaar, en willekeurig 36 ontvangen omalizumab en 12 krijgen placebo. Nog een groep van 12 personen werd opgenomen als niet-gerandomiseerd, onbehandelde controles. Alle ingeschreven deelnemers hebben het onderzoek afgemaakt en werden opgenomen in de ITT-analyse voor de primaire eindpunt.
De 48 ingeschreven deelnemers hadden vergelijkbare demografische en immunologische kenmerken (tabel 1, bijlage p 21). Twee (n = 10 voor de omalizumab-groep versus n = 5 voor placebo), drie (n = 9 versus n = 2), vier (n = 10 versus n = 4), of vijf (n = 7 versus n = 1) voedingsmiddelen werden opgenomen in de orale immunotherapie regimes. Het gemiddelde aantal voedingsmiddelen per deelnemer opgenomen in de orale immunotherapie regimes was 3,4 (SD 1,1) voor de omalizumab-groep en 3,1 (1,1) voor de placebogroep. Bij de basisvoedselprovocatie was de mediane cumulatief getolereerde dosis voedseleiwit per voedsel 2,5 mg (IQR 0,0 – 5,0) voor de omalizumab groep en 12,5 mg (4,4 – 60,0) voor de placebogroep (tabel 1). Figuur 2 toont de combinaties van voedingsmiddelen in elk meervoudig voedsel orale immunotherapie regime van de deelnemer, en hun succes (negatieve uitdaging) of falen (positief uitdaging) bij

© NAN-december 2017
Overname met schriftelijke toestemming en bronvermelding toegestaan

het bereiken van de week 36 voedselprovocaties tot 2 g van de relevante voedingsmiddelen. De combinaties van voedingsmiddelen in de afzonderlijke orale immunotherapie-regimes van deelnemers waren aanzienlijk divers (zoals gepresenteerd in Andorf en collegas[18]). In de ITT-analyse, 30 (83%) van de 36 deelnemers in de omalizumab groep versus vier (33%) van 12 deelnemers in de placebogroep volmaakten de voedselprovocatie van week 36 tot 2 g van elk van twee voedingsmiddelen (of meer) in hun meervoudige voedsel orale immunotherapiebehandeling (OR 10,0 95% CI 1,8 – 58.3, p = 0,0044, tabel 2, bijlage p 6).
Verschillen in het aantal personen dat tenminste geslaagd was voor twee voedselprovocaties tussen de twee groepen bleven significant na stratificatie door het aantal voedingsmiddelen in de meervoudige voedsel orale immunotherapiebehandeling van de deelnemers (p = 0, 0016; tabel 2). Met uitzondering van twee deelnemers, zijn al diegenen die het primaire eindpunt bereikten, geslaagd voor de voedselprovocaties voor alle uitlokkende voedingsmiddelen die zijn opgenomen in hun orale immunotherapie regime.
Eén deelnemer van elke groep faalde de voedselprovocatie van ei op week 36 (figuur 2). Elke deelnemer die 2 g van ten minste twee voedingsmiddelen in de week 36 gehouden voedselprovocaties tolereerden, tolereerden ook 4 g voor ten minste twee voedingsmiddelen in dezelfde provocaties (OF 10,0, 95% BI 1,8 – 58,3; p = 0,0044, bijlage p 6). Een aanzienlijk groter deel van de deelnemers in de omalizumab-groep behaalde ook de secundaire eindpunten van het slagen van de voedselprovocaties tot 2 g van elk van drie, vier of vijf voedingsmiddelen in vergelijking met de placebo groep (tabel 2). In de omalizumab-groep tolereerden 21 (81%) van 26 personen met drie of meer voedingsmiddelen in hun meervoudige voedsel orale immunotherapie 2 g van ten minste drie voedingsmiddelen in week 36 vergeleken met slechts twee (29%) van zeven deelnemers in de placebogroep. De OR voor slagen van provocaties met ten minste drie voedingsmiddelen in de omalizumab-groep versus de placebogroep was 10,5 (95% CI 1 · 2-128 · 6; p = 0 · 032; tabel 2).

© NAN-december 2017
Overname met schriftelijke toestemming en bronvermelding toegestaan

De verschillen tussen de studiegroepen bleef significant (p = 0 · 010) nadat de gegevens waren aangepast voor het aantal voedingsmiddelen in de orale immunotherapie van elke deelnemer regimes.
Evenzo, in de omalizumab-groep, verdroegen 13 (76%) van 17 personen met vier of vijf voedingsmiddelen in hun oraal immunotherapie regimes ten minste 2 g van vier voedingsmiddelen in week 36 vergeleken met geen van de vijf deelnemers aan de placebogroep (tabel 2); soortgelijke resultaten werden genoteerd in individuen met inbegrip van vijf voedsel in hun orale immunotherapie regime (tabel 2).

Er waren geen ernstige bijwerkingen (gedefinieerd als per ICH/ CFR FDA-GCP-richtlijnen) noch enige ernstige (klasse 3 volgens het NCI-CTCAE-systeem, tabel 3).

We hebben het protocol ontworpen om te profiteren van de mogelijke veiligheidsverbetering geboden door anti-IgE blokkade. Tijdens de weken 8-16, de periode waarin een eenvoudige beoordeling van het geneesmiddelenvoordeel op orale immunotherapie veiligheid, alle deelnemers ervoeren minstens één ongunstige gebeurtenis; echter de personen in de omalizumab-groep had een significant lagere mediaanpercentage per deelnemer ondergane orale immunotherapie doses geassocieerd met eventuele bijwerkingen in vergelijking met deze in de placebogroep (27% versus 68%; p = 0 · 0082; tabel 3), terwijl bijwerkingen tussen de groepen gelijk waren op latere tijdstippen (tabel 3).
Gastro-intestinaal en respiratoire bijwerkingen zijn al vroeg in verband gebracht met beëindigingen, ernstige reacties en niet-naleving in orale immunotherapie-onderzoeken.[1,3,4]
Degenen op omalizumab ervoeren een significant lagere mediane percentage per deelnemer toegediende doses orale immunotherapie met gastro-intestinale bijwerkingen (22% versus 54%; p = 0,044) en respiratoire bijwerkingen (0% vs 1%, p = 0,023; tafel 3).
Personen die de behandeling niet hebben doorstaan startte open-label omalizumab met orale immunotherapie na week 16 (apart

© NAN-december 2017
Overname met schriftelijke toestemming en bronvermelding toegestaan

vermeld in tabel 3). Bijwerkingen namen niet toe bij de 33 personen in het omalizumab-groep na verwijdering van omalizumab in week 16 (tabel 3).
De secundaire veiligheidsuitkomsten verschilden niet significant tussen de groepen (appendix p 22). Analyse van de behandeling voor bijwerkingen en injecteerbaar epinefrine gebruik voor elke deelnemer wordt beschreven in de bijlage (pp 4, 23).
We vonden geen significante associaties tussen veiligheid parameters en verschillende kenmerken van de deelnemer (bijlage p 24) of tussen het percentage oraal immunotherapie doses geassocieerd met bijwerkingen en succesresultaten (appendix p 7).

Onderhoudsdosis werd reeds bereikt in de 12 weken in de omalizumab-groep versus 20 weken in de placebogroep. De tijd om de onderhoudsdosis voor elk voedsel te bereiken was minder in de omalizumab versus de placebogroep (p = 0,0011, FDR aangepast p= 0,0055; HR voor het bereiken van de onderhoudsdosis [omalizumab versus placebo] was 5,36, 95% BI 1,8 – 15,99; figuur 3).
Voor deelnemers die omalizumab kregen was er een trend in de richting van een vertraging in het bereiken de onderhoudsdosis per voedsel met verhoogd aantal voedingsmiddelen in het orale immunotherapie-regime (p = 0,033, FDR aangepast p = 0,10, figuur 3 en appendix p 8). De mediane getolereerde dosis bij de initiële dosisverhoging dag in week 8 was significant groter voor deelnemers die omalizumab krijgen dan voor die in de placebogroep (250 mg per levensmiddel [1250 mg mediaan totale dosis, de maximaal getest] versus 11 mg per voedsel [50 mg mediaan totaal dosis], p <0,0001, FDR-aangepast p <0,0001; bijlage p 9). Personen die het primaire eindpunt in de omalizumab-groep behaalden, verdroegen een hogere dosis per voedsel bij de initiële opschaling dag van de dosis in vergelijking met de onderzoek fouten (p = 0,014, FDR aangepast p= 0,055, appendix p 9); dit verschil werd niet gedetecteerd voor de placebogroep (p = 0,49, FDR aangepast p = 0,69, appendix p 9).

Dezelfde uitkomsten gelden voor de totale getolereerde dosis bij aanvang dosisverhogingsdag. Voor deelnemers jonger dan 8 jaar

© NAN-december 2017
Overname met schriftelijke toestemming en bronvermelding toegestaan

observeerden we geen statistisch significant verschil tussen groepen in de primaire uitkomst (OR 3,0, 95% CI 0,3 – 30,2; p = 0,50, FDR aangepast p = 0,69; tabel 4). In de oudere (≥8 jaar) deelnemers, echter, behaalden een grotere aantal deelnemers in de omalizumab-groep het primaire resultaat in vergelijking met de placebogroep (OR 42,0, 95% BI 2,1 – 2117,2; p = 0,0068, FDR aangepast p = 0,028). Voor de groep met de hoogste allergeen specifiek IgE van 15 kU/ L of meer bij baseline, toediening van omalizumab resulteerde in een aanzienlijk groter succespercentage dan in de placebogroep (OR 30,0, 95% BI 2,5 – 1417,6; p = 0,0024, FDR aangepast p = 0,011 tabel 4); er werd geen statistisch significant behandeleffect gezien in de groep met de hoogste allergeen specifieke baseline IgE minder dan 15 kU/ L, maar de steekproefomvang was klein.
Een trend naar een hoger succespercentage met toegenomen leeftijd werd gezien, onafhankelijk van de onderzoeksgroep (p = 0,041, FDR aangepast p = 0,12; bijlage p 25). Alleen een grotere getolereerde dosis bij de initiële dosisverhogingsdag per lichaamsgewicht was significant geassocieerd met onderzoek succes na FDR-aanpassing (appendix p 25).
Verder toonde de hoogste van de specifieke IgE-waarden bij basislijn voor een van de voedingsmiddelen in de orale van de deelnemers' immunotherapie een trend die belangrijk blijkt te zijn voor het onderzoekresultaat in de placebogroep (p = 0,072, FDR aangepast p = 0,19, appendix p 10), terwijl dit niet het geval was in de omalizumab-groep. Bovendien, de mediaan van de cumulatief getolereerde doses bij basisvoedselprovocatie voor alle voedingsmiddelen in meervoudige voedsel orale immunotherapie van de deelnemer (appendix p 11) was niet significant verschillend binnen één deel tussen onderzoek successen en - fouten, maar het laat (gezien de kleine steekproefomvang) de trend zien dat placebo-fouten de neiging hadden om lager cumulatief getolereerde doses bij baseline te tolereren.
In alle onderzoek successen, specifieke IgG4 / IgE-verhoudingen werden significant verhoogd tussen baseline en week 36 voor meeste voedingsmiddelen, voornamelijk als gevolg van toenames van IgG4

© NAN-december 2017
Overname met schriftelijke toestemming en bronvermelding toegestaan

dan veranderingen in IgE (appendix pp 12-14). Behandeling successen voor de meeste voedingsmiddelen werden ook geassocieerd met een significante afname van de kwaddel-diameters van de huidpriktest tussen baseline en week 36 (appendix p 18). Echter, geen van de zes onderzoek successen in de omalizumab-groep, wiens meervoudige voedsel orale immunotherapie melk omvatte, vertoonden significante veranderingen in beide specifieke IgG4 / IgE verhoudingen (aanhangsel p 14) of huidtest-test kwaddeldiameters (appendix p 18) voor melk, ondanks het slagen van de voedselprovocatie voor melk. De onbehandelde, niet-gerandomiseerde controles toonden geen significante verandering in niveaus van specifiek IgE of specifiek IgG4, verhoudingen van specifiek IgG4/ specifiek IgE, of huidpriktestresultaten voor voedsel in dezelfde tijd tijdspanne van 36 weken (bijlage 15-17, 19). Mogelijke kruis-desensibilisatie werd getest bij 24 personen met zowel pistache- als cashew-allergieën en in 17 deelnemers met zowel allergieën voor pecannoten als walnoten die met succes ongevoelig waren voor cashewnoten, walnoten, of beide. Voor personen wiens orale immunotherapie regime inclusief cashewnoten, slaagden 83% ook voor een voedselprovocatie met pistache in week 36; al degenen wier orale immunotherapie regimes walnoot inbegrepen slaagden voor een provocatie met pecannoot in week 36 (figuur 2 en appendix p 20).

DISCUSSIE

Omalizumab-behandeling gedurende 16 weken in combinatie met meervoudige voedsel orale immunotherapie is veilig en zorgt voor verbeterde meervoudige voedsel desensibilisatie vergeleken met meervoudige voedsel orale immunotherapie gecombineerd met placebo, zoals aangetoond door de verminderde bijwerkingen tijdens de opbouwfase en verhoogd vermogen om voor een voedselprovocatie met 2 g van elk van ten minste twee uitlokkende voedingsmiddelen in week 36 positief te doorstaan. Deze fase 2 klinische proef toont dus de mogelijke voordelen van het gebruik van omalizumab om meervoudige voedsel desensibilisatie te

© NAN-december 2017
Overname met schriftelijke toestemming en bronvermelding toegestaan

vergemakkelijken voor een verscheidenheid aan voedselallergenen in een kortere periode. Wereldwijd worden een aanzienlijk deel van voedselallergische mensen door meervoudige voedselallergieën. En deze patiënten kunnen allergische reacties krijgen na inname van een van de verschillende uitlokkende voedingsmiddelen.
Hoewel geen enkele orale immunotherapie momenteel is goedgekeurd voor de behandeling van afzonderlijke voedselallergieën, laat staan voor meerdere voedselallergieën, is meervoudige allergenen immunotherapie voor milieuallergieën routine.[19]
Pogingen tot het behandelen van personen met meervoudige voedselallergieën met opeenvolgende enkelvoudige orale immunotherapie voor elk van hun uitlokkend voedsel zou resulteren in vele jaren van behandeling.
Van omalizumab is nu aangetoond dat het nuttig is in enkele voedsel orale immunotherapie en het verkorten van het tijdsverloop van desensibilisatie, zoals onlangs besproken door Lin en collega's.[20]
Bovendien voerde onze groep een kleine pilot fase 1-studie uit en combineerde meervoudige voedsel oraal immunotherapie met omalizumab-behandeling, welke de haalbaarheid en verdraagbaarheid aantoonde van de dosering van meervoudige voedsel orale immunotherapie met behulp van omalizumab als een aanvullende therapie.[2]
Daarom hebben we dit gerandomiseerde, gecontroleerde fase 2-onderzoek, met behulp van de initiële dosering van omalizumab om de veiligheid en werkzaamheid van snelle meervoudige voedsel orale immunotherapie te testen, uitgevoerd.
De bevindingen leveren bewijs dat in meervoudige orale immunotherapie, net zoals bij enkelvoudig voedsel orale immunotherapie[21-26] deze strategie succesvol kan zijn voor betreffende personen.
Onze populatie toonde het bewijs van een hoge mate van klinische reactiviteit, inclusief hoge niveaus van voedselallergeen specifiek IgE en reacties op relatief lage cumulatieve doses van uitlokkende voedingsmiddelen (≤ 500 mg eiwit op elk voedsel) bij baseline voedselprovocatie.

© NAN-december 2017
Overname met schriftelijke toestemming en bronvermelding toegestaan

De werkzaamheidsgegevens van deze studie zijn tenminste vergelijkbaar met die gerapporteerd voor enkelvoudig voedsel orale immunotherapie zonder omalizumab[3] en daarom zou dit suggereren dat de algehele effectiviteit van orale immunotherapie (met omalizumab) niet is verminderd met een groter aantal voedselallergieën.
We kozen voor 2 g voor het primaire eindpunt omdat veel meervoudige voedselallergische patiënten melk- of ei-allergie hebben voor waarvan een accidentele inname van 2 g gebruikelijk is.[27] Het vermogen om 2 g te verdragen voor ten minste twee voedingsmiddelen was ook bereikt bij personen met allergieën tot drie, vier of vijf reactie uitlokkende voedingsmiddelen. Verder tolereerden deelnemers die het primaire eindpunt van 2 g hebben gehaald, ook 4 g voor tenminste twee van de voedingsmiddelen in de voedselprovocatie bij 36 weken.
Voor veel van deze voedseleiwitten vertegenwoordigt 4 g een gemiddelde portie (bijv. ongeveer één eetlepel pinda boter), en het vermogen om een individuele drempelwaarde van voedselinname voor een portie eiwitten te verhogen is belangrijk voor hun voeding en algemene kwaliteit van leven.[28]
De personen in de omalizumab-groep vereisten ook aanzienlijk kortere tijden om de onderhoudsdosis van 2 g van elk voedsel te bereiken vergeleken met de personen in de placebogroep, waardoor de kansen mogelijk worden verbeterd van therapietrouw omdat veel mensen klinische orale immunotherapie-onderzoeken verlaten in de eerste 3-6 maanden.[23-25,29] De gecomprimeerde timing is een ander voordeel dat wordt veroorzaakt door omalizumab, omdat het suggereert dat minder frequent bezoeken voor het opdoseren zijn vereist, en dat is mogelijk een belangrijke overweging bij schoolgaande kinderen en werkende volwassenen.
Onze gegevens laten zien dat orale immunotherapie geïnduceerde bescherming nog duidelijk aanwezig was tenminste 20 weken na het stoppen van de 16-daagse kuur met omalizumab-therapie.
Het tijdsschema van 36 weken voor het primaire en secundaire werkzaamheidseindpunten werden gekozen om meerdere

© NAN-december 2017
Overname met schriftelijke toestemming en bronvermelding toegestaan

omalizumab halfwaardetijden toe te staan; maar we kunnen niet formeel concluderen dat er geen resteffect was van behandeling met omalizumab na 36 weken.

Een potentiële zorg bij het gebruik van omalizumab is dat deelnemers een risico zouden kunnen hebben op allergische reacties wanneer de behandeling met omalizumab is gestopt; onze gegevens toonden echter geen toename in de frequenties van bijwerkingen na stopzetting van omalizumab en geen verhoogde frequentie van bijwerking reacties tijdens de behandeling met omalizumab. Er waren echter aanzienlijke verschillen in veiligheidsuitkomsten tussen de twee studiegroepen tijdens week 8-16, met name verlaagd gastro-intestinaal en luchtwegklachten in de omalizumab-groep.
Deze verbetering van de veiligheid met omalizumab is een cruciaal aspect van ons protocol.
Inderdaad, we verwachtten dat omalizumab ons effectief in staat zou stellen om hogere doses voedseleiwitten sneller te bereiken vanwege toenemende veiligheid verbeteringen.[2,9,10]
Het minimaliseren van bijwerkingen tijdens opdosering kan ook de naleving op de lange termijn verbeteren. Ten slotte vonden we aanwijzingen voor mogelijke kruis-desensibilisatie bij personen met pistache- en cashew-allergieën of allergieën voor pecannoten en walnoten wanneer ze er van elk maar één van innamen (cashew of walnoot) in de orale immunotherapie regime, maar verder onderzoek zal nodig zijn om de mechanisme (s) die ten grondslag liggen aan deze bevindingen te bevestigen.

Onze studie heeft beperkingen.

De interpretatie van de veiligheidsgegevens tussen omalizumab-behandelde versus placebo behandelde deelnemers na week 16 is een uitdaging omdat we includeerden hebben dat in de veiligheidsbeoordeling deelnemers met een mislukte behandeling die zijn met open-label omalizumab in week 17 zijn begonnen.
We hadden echter verwacht dat dit ontwerp de therapietrouw van de deelnemer zou aanmoedigen, en inderdaad kan hebben bijgedragen

© NAN-december 2017
Overname met schriftelijke toestemming en bronvermelding toegestaan

aan het feit dat niemand afhaakte in het onderzoek.
In dit kleine onderzoek van beperkte duur hebben we geen basofielen assays gedaan (wat extra bloed voor testen), en we hebben geen totaal IgE gemeten na verloop van tijd, inclusief na 36 weken.
Op dit moment wordt er onderzocht naar bewijs van het nut van het totale IgE bij voedselallergieën.[30-32]
We hebben alleen het totale IgE gemeten bij basislijn om de productbijdrage van omalizumab dosering.

In toekomstige studies zou het interessant zijn om de verhoudingen te onderzoeken van verschillende biomarkers tot het totaal IgE en te bepalen of ze de resultaten van orale voedselprovocaties voorspellen. Verder hebben we niet getest op langdurige ongevoeligheid, wat de focus zal zijn van een toekomstig onderzoek.

Ten slotte gaan we ervan uit dat omalizumab proces van desensibilisatie versnelt door het verlagen van de drempel van reactiviteit van effectorcellen.
We blijven andere fase 2-onderzoeken volgen om de vraag te kunnen beantwoorden of de placebogroep deelnemers baat zouden hebben bij orale immunotherapie indien deze voor een langere periode wordt uitgevoerd.

Samengevat suggereren onze resultaten dat meervoudige voedsel orale immunotherapie in combinatie met een korte initiaal verloop van omalizumab (16 weken) effectieve desensibilisatie snel zal bereiken bij de meeste meervoudige voedselallergische deelnemers.

Referenties

1 *Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, et al. The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. Pediatrics 2011; 128: e9–17.*
2 *Begin P, Dominguez T, Wilson SP, et al. Phase 1 results of safety and tolerability in a rush oral immunotherapy protocol to multiple foods using omalizumab. Allergy Asthma Clin Immunol 2014; 10: 7.*
3 *Burks A, Jones S, Wood R, et al. Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. N Engl J Med 2012; 367: 233–43.*
4 *Jones SM, Pons L, Roberts JL, et al. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. J Allergy Clin Immun 2009; 124: 292–300.*
5 *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.*
6 *Hsiao K-C, Ponsonby A-L, Axelrad C, et al. 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.*
7 *Navines-Ferrer A, Serrano-Candelas E, Molina-Molina GJ, Martin M. IgE-related chronic diseases and anti-ige-based treatments. J Immunol Res 2016; 2016: 8163803.*
8 *Yu W, Freeland DMH, Nadeau KC. Food allergy: immune mechanisms, diagnosis and immunotherapy. Nat Rev Immunol 2016; 16: 751–65.*

© NAN-december 2017
Overname met schriftelijke toestemming en bronvermelding toegestaan

9 *Wood RA, Kim JS, Lindblad R, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of omalizumab combined with oral immunotherapy for the treatment of cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol 2015; 137: 1103–10.*
10 *MacGinnitie AJ, Rachid R, Gragg H, et al. Omalizumab facilitates rapid oral desensitization for peanut allergy. J Allergy Clin Immunol 2016; 139: 873–81.*
11 *Martorell-Calatayud C, Michavila-Gomez A, Martorell-Aragones A, et al. Anti-IgE-assisted desensitization to egg and cow's milk in patients refractory to conventional oral immunotherapy. Pediat Allerg Imm-Uk 2016; 27: 544–56.*
12 *Frischmeyer-Guerrerio PA, Masilamani M, Gu W, et al. Mechanistic correlates of clinical responses to omalizumab in the setting of oral immunotherapy for milk allergy. J Allergy Clin Immunol 2017; 140: 1043–53.*
13 *Nadeau KC, Schneider LC, Hoyte L, Borras I, Umetsu DT. Rapid oral desensitization in combination with omalizumab therapy in patients with cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol 2011; 127: 1622–24.*
14 *Sampson HA, Ho DG. Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. J Allergy Clin Immunol 1997; 100: 444–51.*
15 *Ta V, Weldon B, Yu G, Humblet O, Neale-May S, Nadeau K. Use of specific IgE and skin prick test to determine clinical reaction severity. Br J Med Med Res 2011; 1: 410–29.*
16 *Hamilton MA. Choosing the parameter for a 2 × 2 table or a 2 × 2 × 2 table analysis. Am J Epidemiol 1979; 109: 362–75.*
17 *Fay MP. Confidence intervals that match Fisher's exact or Blaker's exact tests. Biostatistics 2010; 11: 373–74.*
18 *Andorf S, Borres M, Block W, et al. Association of clinical reactivity with sensitization to allergen components in multifood-allergic children. J Allergy Clin Immunol Pract 2017; 5: 1325–34.*
19 *Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: Allergic Rhinoconjunctivitis. Allergy 2017; published online Sept 23. DOI:10.1111/all.13317.*
20 *Lin C, Lee IT, Sampath V, et al. Combining anti-IgE with oral immunotherapy. Pediatr Allergy Immunol 2017; 28: 619–27.*
21 *Vickery BP, Scurlock AM, Kulis M, et al. Sustained unresponsiveness to peanut in subjects who have completed peanut oral immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 2014; 133: 468–75.*
22 *Blumchen K, Ulbricht H, Staden U, et al. Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. J Allergy Clin Immunol 2010; 126: 83–91.*
23 *Anagnostou K, Clark A, King Y, Islam S, Deighton J, Ewan P. Efficacy and safety of high-dose peanut oral immunotherapy with factors predicting outcome. Clin Exp Allergy 2011; 41: 1273–81.*
24 *Vazquez-Ortiz M, Alvaro M, Piquer M, et al. Baseline specific IgE levels are useful to predict safety of oral immunotherapy in egg-allergic children. Clin Exp Allergy 2014; 44: 130–41.*
25 *Vazquez-Ortiz M, Alvaro-Lozano M, Alsina L, et al. Safety and predictors of adverse events during oral immunotherapy for milk allergy: severity of reaction at oral challenge, specific IgE and prick test. Clin Exp Allergy 2013; 43: 92–102.*
26 *Meglio P, Giampietro PG, Carello R, Gabriele I, Avitabile S, Galli E. Oral food desensitization in children with IgE-mediated hen's egg allergy: a new protocol with raw hen's egg. Pediatr Allergy Immunol 2013; 24: 75–83.*
27 *Leonard SA. Debates in allergy medicine: baked milk and egg ingestion accelerates resolution of milk and egg allergy. World Allergy Organ J 2016; 9: 1.*
28 *Arasi S, Otani IM, Klingbeil E, et al. Two year effects of food allergen immunotherapy on quality of life in caregivers of children with food allergies. Allergy Asthma Clin Immunol 2014; 10: 57.*
29 *Nowak-Wegrzyn A, Fiocchi A. Is oral immunotherapy the cure for food allergies? Curr Opin Allergy Clin Immunol 2010; 10: 214–19.*
30 *Lock RJ, Unsworth DJ. Food allergy: which tests are worth doing and which are not? Ann Clin Biochem 2011; 48: 300–09.*
31 *Grabenhenrich L, Lange L, Hartl M, et al. The component-specific to total IgE ratios do not improve peanut and hazelnut allergy diagnoses. J Allergy Clin Immunol 2016; 137: 1751–60.*
32 *Horimukai K, Hayashi K, Tsumura Y, et al. Total serum IgE level influences oral food challenge tests for IgE-mediated food allergies. Allergy 2015; 70: 334–37.*

© NAN-december 2017
Overname met schriftelijke toestemming en bronvermelding toegestaan