E-SHOCK!

Digi-tijdschrift voor de ernstige allergische reactie

Een uitgave van het Nederlands Anafylaxis Netwerk **voorjaar 2016**

VROEGTIJDIGE INTRODUCTIE VAN PINDA —

Hoe kunnen we voedselallergie voorkómen?

inzage in de achtergronden van het LEAP-onderzoek

De afgelopen tijd is er veel te doen geweest over onderzoek naar de preventie van pinda-allergie.
Het idee ontsproot uit de bevindingen van een onderzoeker die constateerde dat er verschil was in de prevalentie van pinda-allergie bij een vergelijkbare populatie in het Verenigd Koninkrijk en Israël.
Hij constateerde dat de voedingsgewoonten tussen die twee groepen op het gebied van de introductie van pinda flink verschilde. In Israël werd een pinda snack, genaamd Bamba®, al aan heel jonge kinderen gegeven. Hij wilde onderzoeken of dit inderdaad het effect gaf wat er gezien werd.
Het opgezette onderzoek is nu bekend geworden onder de naam LEAP-trial (Learning Early About Peanut allergy). Het onderzoek richtte zich op kinderen die een hoog risico hebben om pinda-allergie te ontwikkelen.
In deze populatie zijn hoog risicokinderen gedefinieerd als de aanwezigheid van ernstige eczeem in de eerste zes maanden na de geboorte en/of ei-allergie zoals aangegeven in het kader hiernaast. Deze kinderen zouden een huidpriktest moeten hebben voor pinda en wanneer de huidpriktest voor pinda positief is, dat is 1 mm of groter, dan moeten deze kinderen een provocatie krijgen met een steeds grotere hoeveelheid pindakaas of Bamba® (of equivalent) onder klinisch toezicht. Wanneer de pinda provocatie negatief is dan moeten ze aangemoedigd worden om pinda producten te eten zoals beschreven in het LEAP-protocol.

Huidpriktest Methode:

De auteurs bevelen aan dat de huidpriktest voor pinda extract uitgevoerd wordt met een negatieve controle en een positieve histamine controle. De pinda huidpriktest moet in duplo uitgevoerd worden en de maximale kwaddel diameter van de twee huidpriktesten zou berekend moeten worden en afgerond moeten worden op de grootste hele millimeter. Het gebruik van IgE meting voor pinda wordt afgeraden omdat bijna 30% van de populatie met negatieve huidpriktesten had meetbare IgE en deze screeningmethode zou hebben geleid tot vele onnodige orale pinda provocaties.

De vorm van de pinda die gegeten wordt:

Hele pinda's zouden niet gegeven moeten worden aan zuigelingen en jonge kinderen door het aanwezige risico om te stikken. Afhankelijk van de voorkeur van het kind kan gladde pindakaan gemengd worden met geprakte banaan of elk ander geprakt of gepureerd fruit. Als alternatief kan Bamba® snack of gelijkaardige voedsel gebruikt worden. Andere alternatieven zijn pindasoep of heel fijn gemalen pinda's, die geïntroduceerd kunnen worden in ander voedsel zoals yoghurt.

Rationale voor de evaluatie en voor de toepassing van dit beleid voor de hoog risico populatie:

Er zijn verschillende redenen voor de initiatie van deze preventie strategie in de hoog risico populatie zoals gedefinieerd is in het LEAP-onderzoek.

a) Dit is de groep waar de effectiviteit is bewezen;

b) Initiële huidtesten zijn geëxcludeerd ~10% van de in aanmerking komende kinderen die waarschijnlijk een allergische reactie op pinda zullen krijgen gebaseerd op een positieve huidpriktest (> 4 mm);

c) De basislijn provocatie identificeerde 10% van de peuters die aan de LEAP-studie deelnamen met kleine huidpriktest resultaten (1 – 4 mm) die al reactief op pinda waren;

d) Zulke hoog risico peuters zullen hoogstwaarschijnlijk een latere introductie van vast-voedsel en allergeen voedsel in hun dieet hebben door het wijdverbreide geloof dat zulk voedsel eczeem verergert. Tenzij ze eerst

Ei Allergie:

Ofwel 1) een huidpriktest kwaddel diameter groter of gelijk aan 6 mm door blootstelling aan rauw kippenei en geen geschiedenis van eerdere tolerantie voor ei, of 2) een huidpriktest kwaddel gelijk of groter dan 3 mm door blootstelling aan gepasteuriseerd wit van kippenei en allergische symptomen gerelateerd aan de blootstelling aan kippenei.

Ernstig Eczeem: een eczeem dat

- *de toepassing van lokale crèmes en/of zalven die corticosteroïden of calcinerende inhibitoren bevatten en wanneer de deelnemer <6 maanden is, het tenminste 12 van de 30 dagen duurden in twee gevallen, of wanneer >6 maanden, duurde tenminste 12 van de 30 dagen op twee gebeurtenissen in de laatste zes maanden.*

Of

- *is beschreven door de deelnemer's ouder of verzorger in een voor-intake vragenlijst als "erg slechte rash bij de gewrichten en huidplooien" of "een erg slechte jeukende, natte, of gebarsten rash";*

Of

- *wordt op dit moment of werd eerder gegradeerd gelijk of groter dan 40 op de SCORAD evaluatie*

geëvalueerd zijn door een arts gespecialiseerd in allergie, zal het niet waarschijnlijk zijn dat ze in het eerste levensjaar pinda zullen consumeren.

Omdat kinderen met een kleiner risico op pinda-allergie niet in het LEAP-onderzoek zijn opgenomen, zijn er geen prospectief, gerandomiseerde gegevens die het voordeel of risico van vroege pinda introductie onderzoeken in de standaard tot laag-risico populatie. Deze communicatie is dus hierop gebaseerd en is beperkt tot de communicatie naar de beschreven groep patiënten met een hoog risico. Toekomstige meer uitgebreide richtlijnen zal komen van een NIAID-werkgroep die zal bestaan uit multidisciplinaire belangenbehartigers en zij zullen al het beschikbare bewijs overwegen en zullen bepalen of er voldoende bewijs is voor de toepassing van preventie strategieën voor de populatie met een kleiner risico.

Hoe de LEAP-studie toe te passen

Aan de Redactie:

In het augustus 2015 nummer van Journal of Allergy and Clinical Immunology, Fleischer et al stond een Consensus communicatie over de vroege pinda introductie en het voorkómen van pinda-allergie in hoog-risico peuters als interim begeleiding voor artsen met betrekking tot de klinische toepassing van de resultaten van de Learning Early About Allergy (LEAP) studie, die heeft aangetoond dat vroege inname van pinda-eiwit bij zuigelingen met een hoog risico om pinda-allergie te ontwikkelen drastisch de ontwikkeling van dergelijke allergie vermindert.[2] In 2008, gaf de klinische richtlijn van de American Academy of Pediatrics (AAP) aan dat gepubliceerd bewijs "staat niet toe om te concluderen dat er een sterke relatie tussen de timing van de invoering van aanvullende voeding en de ontwikkeling van allergische aandoeningen is" en dat "hoewel vast voedsel niet gegeven moet worden vóór 4-6 maanden oud, er geen overtuigend bewijs is dat uitstel van de invoering na deze periode een significant beschermend effect heeft" specifiek inclusief "voedingsmiddelen die met een hoog risico om zeer allergisch te worden, zoals vis, eieren, en levensmiddelen die pinda-eiwit bevatten". [3]
Dit 2008 document is tegengesteld aan de vorige richtlijn aanbeveling om terughoudend te zijn bij de invoering van een dergelijke voedsel.[4]
De Fleischer et al communicatie (noot NAN: net als het GR advies in Nederland) merkte terecht op dat, hoewel de 2008 AAP richtlijn stelt dat de invoering van sterk allergene voedingsmiddelen, zoals pinda, niet behoeven te worden vertraagd tot na 4 of 6 maanden van het leven, er niet actief wordt aanbevolen om pinda consumptie in te voeren.[1]
Een redactioneel stukje door Gruchalla en Sampson, dat de LEAP studie begeleid, suggereerde dat "elke kleuter tussen 4 maanden en 8 maanden waarvan geacht wordt om risico te hebben op pinda-allergie zou een huid-prik testen [SPT] voor pinda moeten ondergaan." [5]
De redactie suggereert verder dat, volgens het LEAP-protocol, mensen met negatieve huidtesten (0-mm kwaddel) beginnen moeten met regelmatige consumptie van pinda's en mensen met kleine positieve huidtest resultaten (1-4-mm kwaddel) moeten een orale pinda provocatie ondergaan waarvan naar verwachting de meerderheid ook zal door moeten gaan met regelmatige pinda consumptie.

Hoewel dit niet specifiek vermeld wordt, opnieuw volgens het LEAP-protocol, zou moeten worden geadviseerd dat zuigelingen met basislijn pinda huidtest resultaten van 5-mm kwaddel of groter, om pinda te gebruiken op basis van de aanname dat de meeste klinisch allergisch reacties zou zijn te voorkomen.
In de Fleischer et al communicatie wordt gesteld dat "zorgverleners invoering moeten adviseren van pinda-bevattende producten in het dieet van 'hoog-risico' zuigelingen al vroeg in het leven." [1]
Deze verandering in de richtlijn van "hoeft introductie niet te vertragen" naar "moeten invoeren" lijkt duidelijk aangewezen op basis van de LEAP-studieresultaten.

Een moeilijke vraag is welke zuigelingen, indien aanwezig, moet een screening met een pinda-huidtest ondergaan vóór de invoering van pinda-eiwit in het dieet?

Hoewel de Gruchalla en Sampson redactioneel suggereert dat risico baby's zulke testen "moeten ondergaan", [5] wordt in de Fleischer et al communicatie gesteld dat ze "zouden kunnen profiteren" van deze testen.[1]
De details van de LEAP-studie geven belangrijke informatie om deze vraag te helpen te beantwoorden. De LEAP-onderzoekspopulatie bestond uit kinderen met een "hoog risico" profiel op het ontwikkelen van pinda-allergie, met name degenen die al een ei-allergie of ernstige eczeem of beide hebben.[2] Van de 834 kinderen die gescreend waren op de LEAP-onderzoek deelname waren 118 kinderen (14%) uitgesloten omdat ze geen ernstig eczeem (en vermoedelijk ook geen ei-allergie) hadden en 76 (9,1%) werden uitgesloten omdat zij pinda SPT-resultaten hadden van meer dan 4 mm kwaddelgrootte.
Van de resterende 640 baby's, 542 (85%) hadden negatieve (0-mm kwaddel) pinda-SPT-resultaten, terwijl 98 (15%) positieve (1-4-mm kwaddel) pinda-SPT-resultaten hadden. Elk van deze 2 groepen (542 pinda-SPT-negatief en 98 pinda-SPT positieve resultaten) werden vervolgens gerandomiseerd naar pinda consumptie of vermijden, waarbij de gerandomiseerde groep voor pindaconsumptie een baseline pinda provocatie krijgt. Een van de 272 kinderen (0,36%) met negatief resultaat SPT toegewezen aan de consumptie groep had een positieve basislijn pinda provocatie en 6 van de 47 kinderen (13%) met positieve resultaten SPT toegewezen aan de consumptie groep hadden een positieve basislijn pinda provocatie. Deze 7 zuigelingen met positieve basislijn pinda provocaties werden vervolgens geïnstrueerd om pinda's te vermijden, maar slechts 4 (alle met positieve SPT-resultaten bij aanvang) hadden nog steeds positieve provocaties op de leeftijd van 5 jaar; dat wil zeggen, 3 (43%) hadden hun pinda-allergie na verloop van tijd met vermijding verloren. Negen kinderen (7 met negatieve SPT en 2 met positieve SPT-resultaten bij aanvang) in de consumptie groep zijn vroegtijdig gestopt met pinda consumptie, omdat er reacties optraden, maar slechts 6 (5 met negatieve SPT en 1 met een positieve SPT-resultaten) hadden positieve provocaties op leeftijd 5 jaar; dat wil zeggen, 3 waren allergisch geworden bij de consumptie van pinda en vervolgens verloren hun allergie weer door vermijding.
Hoewel 14 van 57 kinderen (9 in de consumptie-groep en 48 in het vermijden groep) die een reactie op de pinda voedselprovocatie op 5 jaar kregen, hadden ademhalings- en cardiovasculaire symptomen en 9 kregen epinefrine toegediend, de 7 kinderen met positieve basislijn pinda provocatie had alleen huid symptomen en niemand hoefde epinefrine toegediend te krijgen.
De veronderstelde voordelen van screening hoog risico zuigelingen met een uitgangswaarde van pinda-SPT vóór de invoering van pinda's in hun dieet zou zijn

om baby's die in gevaar zouden zijn om een ernstige reactie te krijgen bij hun eerste inname van pinda's te identificeren. De verzorgers van kinderen met positieve screening pinda-SPT-resultaat kan dan worden verteld om geen pinda's te introduceren in het dieet, of de baby kan een orale provocatie ondergaan onder observatie om te zien of ze klinisch allergisch zijn.
Echter, kan men zich afvragen of deze testen wel noodzakelijk zijn. Het risico van het niet uitvoeren van een dergelijke screening huidpriktest bij hoog-risico zuigelingen is dat er een levensbedreigende reactie op hun eerste bekende inname van pinda zal ontstaan en dat levensreddende epinefrine niet direct beschikbaar zou zijn.
Echter, geen van de LEAP-studie zuigelingen had ernstige reacties op pinda provocatie baseline.[2]
Zoals hierboven aangegeven, is de huidige aanbeveling van de AAP dat pinda-eiwit niet hoeft te worden vermeden bij hoog-risico zuigelingen na de leeftijd van 4 maanden.[3] Er is geen aanbeveling voor huid testen vóór deze vroege introductie van pinda's (en andere allergene voedingsmiddelen). Dus, om dergelijk onderzoek aan te bevelen zou een wijziging van de huidige richtlijnen zijn, dat het risico van een reactie bij eerste inname accepteert.
Dit maakt het mogelijk dat de eerste inname de "screening test" voor pinda-allergie wordt, waarbij, zoals in de huidige klinische praktijk, kinderen die reacties hebben (bijna altijd alleen netelroos) na hun eerste bekende inname van pinda onder de aandacht komen van de medische zorg.
Als SPT of serum IgE testen pinda sensibilisatie bevestigt, bevestigt de combinatie van een recente klinische reactie en het bewijs van pinda sensibilisatie klinische pinda-allergie.
Is er ook een nadeel van screening pinda SPT? Zijn er ook risico's aan deze aanpak?
We weten niet hoeveel van de 76 baby's in de LEAP-studie die werden uitgesloten omdat ze een uitgangswaarde pinda SPT-resultaat hebben van meer dan 4 mm kwaddel eigenlijk klinisch allergisch waren.
Slechts 13% van de hen met een positieve pinda-SPT-resultaat (1-4-mm kwaddel) hadden positieve basislijn provocaties (allen alleen huidreacties).
Andere onderzoeken hebben gesuggereerd dat een 5-mm kwaddel op pinda-SPT de kans voorspelt van een reactie bij voedsel provocatie, met hogere aantallen reacties als de SPT-kwaddelgrootte 25% increases.[6,7] Die zuigelingen, die uitgesloten zijn van de vroege pindaconsumptie op basis van de positieve screening SPT-resultaten die niet klinisch allergisch zijn worden de therapie onthouden (vroege pinda consumptie), zullen geneigd zijn om hun ontwikkeling van pinda-allergie te voorkomen. Zelfs na de screening SPT-aanpak zal dit niet alle reacties voorkómen, omdat een enkel kind een reactie zal kunnen krijgen op de eerste blootstelling ondanks een negatief SPT-uitgangswaarde resultaat en een aantal baby's met negatieve SPT-uitgangswaarde resultaten zullen een reactie op vroege consumptie kunnen krijgen.
Van de 10 van dergelijke zuigelingen in de LEAP-studie zoals hierboven beschreven, werd slechts 1, die een negatief SPT-resultaat bij baseline had, behandeld met epinefrine.
Dus ofschoon screening SPT correct een klein percentage zuigelingen identificeert die reeds klinisch allergisch waren vóór de invoering van pinda in het dieet, identificeert het niet allemaal correct en sluit een latere ontwikkeling van allergie ook niet uit.
Net zo belangrijk, het screenen met SPT identificeert ook valselijk zuigelingen die zijn

gesensibiliseerd, maar die niet allergisch zijn, voor wie vroege pinda introductie zal worden onthouden, en waarbij pinda-allergie zal ontwikkelen, wat zij anders niet zouden hebben ontwikkeld. De aanpak van de SPT-screening zal ook hoge kosten voor de gezondheidszorg met zich meebrengen, waaronder doktersbezoeken, huidtest, begeleid voedselprovocaties, en het voorschrijven van epinefrine auto-injectoren.

We hebben nog veel onbeantwoorde vragen. De Gruchalla en Sampson redactie beveelt aan dat SPT-screening worden uitgevoerd bij alle zuigelingen "die geacht worden een risico voor pinda-allergie te hebben."[5] Betekent dit alleen degenen met ernstig eczeem en/ of ei-allergie als in de LEAP-studie? Hoe zit het met kinderen met milder eczeem? Andere voedselallergie? Astma? Een broer of zus met een pinda-allergie? Een familiegeschiedenis van elke atopie? Moeten kinderen 2 gram pindaproteïnen 3 keer per week innemen op regelmatige basis gedurende 5 jaar zoals in de LEAP-studie, of kan worden volstaan met de consumptie van kleinere hoeveelheden op een intermitterende basis voor een kortere periode? Als gewone pinda consumptie wordt gestaakt gedurende een langere periode, zal de tolerantie dan aanhouden? *(Dit wordt behandeld in de LEAP-On studie.)* Kunnen de bevindingen van het LEAP-onderzoek worden toegepast op andere voedingsmiddelen, zoals melk, eieren, vis, schaal-en schelpdieren en noten? (Dit wordt behandeld in het onderzoek over tolerantie studie (EAT).) Als de basislijn screening SPT geschikt is voor pinda, hoe zit het dan met die andere voedingsmiddelen? De LEAP-studie is echt baanbrekend en pleit sterk voor de vroege introductie van pinda, en waarschijnlijk andere allergene voedingsmiddelen, voor de preventie van de ontwikkeling van voedselallergie.[2]

Huidige richtlijnen suggereren dat de introductie van deze voedingsmiddelen hoeven niet uitgesteld moeten worden, en het lijkt zinvol om deze leidraad te wijzigen met de suggestie dat deze voedingsmiddelen moeten worden geïntroduceerd op of kort na, de leeftijd van 4 maanden, in elke vorm die geen verstikkingsgevaar oplevert. Echter, het lijkt veel minder duidelijk dat alle kinderen met het risico op het ontwikkelen van voedselallergie de uitgangswaarde screening huidtest moeten ondergaan vóór de invoering van deze voedingsmiddelen.

Het voordeel van een dergelijke screening (het identificeren van klinisch allergische baby's bij wie deze voedingsmiddelen moeten worden onthouden) kan heel goed worden gecompenseerd door het nadeel (onthouden van de vroege introductie van deze voedingsmiddelen en toestaan dat er zich een voedselallergie ontwikkelt).

Referenties

1. Fleischer DM, Sicherer S, M Greenhawt, Campbell D, E Chan, Muraro A, et al. Consensus communicatie op de vroege pinda introductie en het voorkomen van pinda-allergie in hoog-risico zuigelingen. J Allergy Clin Immunol 2015; 136: 258-61.

2. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, et al. Gerandomiseerde trial van pinda consumptie bij kinderen die risico lopen op pinda-allergie. N Engl J Med 2015; 372: 803-13.

3. Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. American Academy of Pediatrics Commissie Nutrition; American Academy of Pediatrics Sectie op Allergy and Immunology. Effecten van vroege voedingswaarde interventies op de ontwikkeling van allergische aandoeningen bij zuigelingen en kinderen: de rol van de moeder calorische restrictie, borstvoeding, de timing van de invoering van aanvullende voeding, en gehydrolyseerde formules. Pediatrics 2008; 121: 183-91.

4. American Academy of Pediatrics. Comité voor Nutrition. Hypoallergene zuigelingenvoeding. Pediatrics 2000; 106: 346-9.

5. Gruchalla RS, Sampson HA. Het voorkomen van pinda-allergie door vroegtijdige verbruik - klaar voor prime time? N Engl J Med 2015; 372: 875-7.

6. Johannsen H, R Nolan, Pascoe EM, Cuthbert P, Noble V, Corderoy T, et al. Huidprik testen en pinda-specifieke IgE kan voorspellen pinda provocatie uitkomsten bij preschoolchildren met pinda sensibilisatie. Clin Exp Allergy 2011; 41: 994-1000.

7. Cianferoni A, Garrett JP, Naimi DR, Khullar K, Spergel JM. Voorspellende waarden voor voedsel-challenge veroorzaakte ernstige reacties: ontwikkeling van een eenvoudige provocatie van de voedselzekerheid score. Isr Med Assoc J 2012; 14: 24-

8. Online beschikbaar 14 november 2015. http://dx.doi.org/10.1016/j.jaci.2015.09.042

Antwoord door de redactie:

Wij danken Kelso[1] voor het indienen van zijn doordachte commentaar met betrekking tot de 'Consensus communicatie op de vroege pinda introductie en het voorkomen van pinda-allergie in hoog-risico baby's.'[2]

In zijn commentaar, identificeert Kelso een aantal belangrijke vragen die onbeantwoord blijven, zowel door de Learning Early About Peanut Allergy (LEAP) studie[3] en deze tussentijdse consensus communicatie: (1) hoe kunnen we het best omschrijven "in gevaar" of "hoog risico"?
(2) Is het screenen van zuigelingen nuttig, noodzakelijk, praktisch, kosteneffectief, of zelfs uiteindelijk schadelijk, omdat het ten onrechte sommige baby's kan uitsluiten die zouden hebben kunnen profiteren van de vroege pinda introductie?
(3) Wat zijn de echte veiligheidsrisico's voor zuigelingen van de vroege pinda introductie zonder screening? en
(4) Als de screening moet worden uitgevoerd, wat moet dan de huidtest kwaddelgrootte referentiewaarden zijn, op dat een kind een voedsel provocatie moet ondergaan?
Het doel van de consensus communicatie was niet om op al deze vragen antwoorden te geven, maar eerder om tussentijdse aanwijzingen te geven voor artsen over de hele wereld die zouden kunnen zorgen voor zuigelingen met potentieel risico voor pinda-allergie ontwikkeling over hoe de LEAP-gegevens breed te interpreteren.
Vertegenwoordigers uit de academische, medische verenigingen, met inbegrip van allergie, kindergeneeskunde, en dermatologie, hebben enkele maanden besproken welke de beste manier is om deze vraag te beantwoorden: wat kunnen we nu gezamenlijk doen, op basis van de gegevens uit dit ene gerandomiseerde gecontroleerde proefonderzoek, om pinda-allergie te voorkomen?
Al deze vertegenwoordigers (van wie velen werden gevraagd om zitting te nemen in het Nationaal Instituut voor Allergie en Besmettelijke Ziekten Expert Panel) waren op de hoogte van een komend Expert Panel bijeenkomst gesponsord door het Nationaal Instituut voor Allergie en Besmettelijke Ziekten, waarin de vragen van Kelso - en vele anderen - zouden worden besproken. Het resultaat van de beraadslagingen van het Expert Panel zal opgenomen worden in een addendum bij de 2010 National Institutes of Health Food Allergy richtlijnen[4] dat zich specifiek richt op het voorkomen van pinda-allergie, met de nadruk wel of niet screenen, risicostratificatie voor screening, de beste manier om te screenen, en dan hoe de resultaten van een screening uit te voeren; dit is gepland voor publicatie aan het einde van dit jaar (2016).
Met dit aanstaande document, en meer gegevens uit andere gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken naar de vroege voedselallergeen introductie in de

volgende komende jaren, hopen we dat een deel van het op dat moment niet te beantwoorden vragen worden opgelost.

David M. Fleischer, MDA Hugh A. Sampson, MDB

David M. Fleischer van een Children's Hospital Colorado, Universiteit van Colorado Denver School of Medicine, Aurora, Colorado; en
Hugh A. Sampson van School of Medicine aan de Mount Sinai, New York, NY.

Referenties

1. Kelso JM. How to apply the LEAP study. J Allergy Clin Immunol 2016;137:332-4.

2. Fleischer DM, Sicherer S, Greenhawt M, Campbell D, Chan E, Muraro A, et al. Consensus communication on early peanut introduction and the prevention of peanut allergy in high-risk infants. J Allergy Clin Immunol 2015; 136:258-61.

3. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. N Engl J Med 2015; 372:803-13.

4. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-S

Zoals je hebt kunnen lezen was er nogal wat reacties naar aanleiding van het LEAP-onderzoek. Hoewel er een gezamenlijke consensus verklaring is uitgegeven door de meerderheid van de organisaties die zich professioneel met allergieën bezig houden waren er toch nog wel enige bedenkingen over de resultaten van dit onderzoek. Wat ook een van de redenen was voor de onderzoekers om voort te borduren op het onderzoek en hiertoe hebben ze het LEAP-On onderzoek uitgevoerd waarin o.a. gekeken is naar de effecten van langdurige vermijding van pinda na de jarenlange blootstelling. Hieronder wordt inzage gegeven wat de effecten waren:

Vermijdingseffecten bij Pinda-allergie na vroege pinda introductie

LEAP-studie → LEAP-On studie

George Du Toit, M.B., B.Ch., Peter H. Sayre, M.D., Ph.D., Graham Roberts, D.M., Michelle L. Sever, M.S.P.H., Ph.D., Kaitie Lawson, M.S., Henry T. Bahnson, M.P.H., Helen A. Brough, M.B., B.S., Ph.D., Alexandra F. Santos, M.D., Ph.D., Kristina M. Harris, Ph.D., Suzana Radulovic, M.D., Monica Basting, M.A., Victor Turcanu, M.D., Ph.D., Marshall Plaut, M.D., and Gideon Lack, M.B., B.Ch., for the Immune Tolerance Network LEAP-On Study Team

SAMENVATTING

ACHTERGROND
In een gerandomiseerd proefonderzoek, werd aangetoond dat het begin van de introductie van pinda's bij zuigelingen met een hoog risico voor allergie dat pinda-allergie te voorkomen is. In dit vervolgonderzoek is onderzocht of de mate van pinda-allergie laag bleef na 12 maanden van pinda vermijden onder de deelnemers die pinda's tijdens de eerste proef had verbruikt (pinda consumptiegroep), in vergelijking met degenen die pinda hadden vermeden (pinda vermijdingsgroep).

METHODEN
Aan het einde van de eerste proef, werden alle deelnemers geïnstrueerd om pinda's gedurende 12 maanden te vermijden.
De primaire uitkomst was het percentage deelnemers met een pinda-allergie aan het einde van de periode van 12 maanden, wanneer de deelnemers 72 maanden oud zijn.

RESULTATEN
Er werden 556 van de 628 in aanmerking komende deelnemers (88,5%) van het primaire proces ingeschreven; 550 deelnemers (98,9%) hadden volledige primaire uitkomst data. Het aantal personen die volhielden om pinda te vermijden in de follow-up studie was hoog (90,4% in de pinda-vermijdings-groep en 69,3% in de pinda-consumptie groep). Bij 72 maanden was pinda-allergie significant meer aanwezig onder deelnemers aan de pinda-vermijdinggroep dan bij degenen in de pinda-consumptie-groep (18,6% [52 van de 280 deelnemers] vs. 4,8% [13 van 270] $p<0,001$).
In elke groep ontwikkelden er drie nieuwe gevallen van allergie, maar na 12 maanden vermijding was er geen significante toename in de prevalentie van allergie bij de deelnemers in de consumptie-groep (3,6% [10 van 274 deelnemers] bij 60 maanden 4,8% [13 van 270] bij 72 maanden, $p = 0,25$).
Minder deelnemers van de pinda-consumptie groep dan in de pinda-vermijding groep hadden hoge Ara h2 (onderdeel van pinda-eiwit) -specifieke IgE en pinda-specifieke IgE; bovendien hebben de deelnemers aan de pinda-consumptie groep steeds een hogere pinda-specifieke IgG4 en een hogere pinda-specifieke IgG4:IgE-verhouding.

CONCLUSIES

Bij kinderen met een hoog risico op allergie bij wie pinda's waren geïntroduceerd in het eerste levensjaar en voortgezet tot 5 jaar, was een periode van 12 maanden van pinda vermijden niet geassocieerd met een toename in de prevalentie van pinda-allergie. Langere termijneffecten zijn niet bekend.

Het LEAP-On onderzoek

Pinda-allergie is een veel voorkomende en potentieel levensbedreigende voedselallergie waarvoor preventie en behandelingsstrategieën vereist zijn.[1-5]
De Learning Early About Peanut Allergy (LEAP) studie toonde aan dat onder zuigelingen met een hoog risico op ontwikkeling van pinda-allergie, aanhoudende pinda consumptie, te beginnen in de eerste 11 maanden van het leven, resulteerde in een 81% lager voorkomen van pinda allergie bij 60 maanden oud, dan het percentage onder kinderen die pinda vermeden. [6,7] In een onderzoek van orale immunotherapie met het wit van kippenei, hoewel kinderen ongevoeligheid verkregen op een orale voedselprovocatie met ei, had de meerderheid een terugval naar ei-allergie 1 maand na de beëindiging van consumption.[8]
Vergelijkbare resultaten zijn gezien met orale immunotherapie met pinda.[9]
Maar er kunnen verschillende mechanismen zijn die in die interventies gebruikt zijn dan in de interventiegroep dat in het LEAP-proces is gebruikt, en het LEAP-proef interventie kan resulteren in ongevoeligheid dat minstens 1 jaar aanhoudt - een duur van ongevoeligheid die langer is dan is waargenomen in andere studies.

Hier melden wij de resultaten van de Persistence of Oral Tolerance to Peanut (LEAP-On) studie, dat een 12-maanden verlenging van de LEAP-proces was.
We hebben onderzocht of de deelnemers die pinda hadden geconsumeerd in het primaire proces beschermd zouden blijven tegen pinda-allergie na beëindiging van de pinda consumptie gedurende die 12 maanden.
De onderzoeksopzet vertegenwoordigde een kans om de mechanismen van verlies van bescherming tegen allergische reacties te onderzoeken, met potentiële implicaties voor andere voedselallergieën en immuun gemedieerde ziekten.

Methoden

Studie Ontwerp en Overzicht

Deze follow-up studie was een twee-groep vergelijking waarin alle in aanmerking komende deelnemers van de twee groepen van de eerste proef op 72 maanden oud in betrokken zijn. De studie werd uitgevoerd op een enkele locatie in het Verenigd Koninkrijk.
Kortom, in de primaire proef, waren 640 zuigelingen met een hoog risico op de ontwikkeling van pinda-allergie in twee groepen verdeeld op basis van de resultaten van huid-prik testen met behulp van pinda extract (geen meetbare kwaddel vs. kwaddel gemeten 1-4 mm diameter). De deelnemers werden vervolgens willekeurig toegewezen aan pinda-vermijding of consumptie tot ze 60 maanden oud zijn, waarna pinda-allergie werd beoordeeld door middel van een orale pinda provocatie.[6]
De follow-up studie werd goedgekeurd door een institutioneel review board (National Research Ethics Service Committee London-Fulham) en werd onder toezicht door allergie en astma specificaties en Monitoring Board van het National Institute of Allergy en Infectieziekten. Geschreven toestemming werd verkregen voor elke deelnemer van een ouder of voogd. Details van de opnemings- en uitsluitingscriteria voor deze follow-up studie zijn opgenomen in het studieprotocol, wat beschikbaar is bij de volledige tekst van dit artikel op NEJM.org.

Onderzoek Procedures

Alle deelnemers aan het primaire proces, die in de intention-to-treat populatie (die Inclusief alle deelnemers die kon worden beoordeeld voor de primaire uitkomstmaat) waren kwamen in aanmerking voor opname in de follow-up studie. Alle deelnemers in de follow-up studie werd gevraagd om consumptie van pinda's gedurende 12 maanden te vermijden.

Onderzoek Resultaten

De primaire uitkomst in het follow-up onderzoek was het percentage van de deelnemers met een pinda-allergie na 12 maanden van pinda vermijden. Allergie was bepaald door middel van een orale pinda provocatie bij 72 maanden. Onder studie deelnemers voor wie de resultaten van de orale pinda provocatie niet overtuigend of niet beschikbaar zijn, werd de allergische status bij 72 maanden bepaald als besproken in de bepaling of Allergy sectie in de aanvullende bijlage, beschikbaar op NEJM.org. Veiligheidsuitkomsten werden getoetst volgens de meldingen van bijwerkingen in elke groep.

Immuun Markers

Immune inschattingen werden uitgevoerd met gebruik van huid-prik testen en metingen van pinda-specifieke IgE en IgG4 niveaus. Informatie over testmethoden en huid-prik testen materialen is eerder gepubliceerd[6] en is opgenomen in de aanvullende bijlage. Daarnaast hebben we de specifieke IgE reacties op pinda-eiwit Ara h2 (IgE respons op dit eiwit pathognomonische pinda allergie) onderzocht via de ImmunoCAP Assay (Thermo Fisher Scientific) op alle tijdstippen bij deelnemers die een pinda specifiek IgE niveau had van 0,1 kU per liter of meer bij minste één tijdstip.

Beoordeling van Naleving

De naleving om pinda's te vermijden werd beoordeeld met het gebruik van een gevalideerde pinda-frequentie vragenlijst[10] op regelmatige tijdstippen (zie het protocol). Pinda-eiwitniveaus in stof die werd verzameld uit de bedden van de deelnemers werden als zelfstandige marker van pinda consumptie gebruikt .[6,11,12]

Statistische analyse

De intention-to-treat analyse omvatte alle ingeschreven deelnemers aan de follow-up studie die een pinda-allergie resultaat hadden dat kan worden geëvalueerd.
In de follow-up studie, de per-protocol populatie omvatte deelnemers die adequaat handelden op grond van het vermijden van pinda gedurende de periode van 12 maanden. Therapietrouw werd gedefinieerd als voldoen aan alle drie van de volgende criteria:

- Consumptie van 2 g of minder pinda op niet meer dan 6 keer (maximaal één keer per maand);
- Consumptie van 1 g pinda of minder niet meer dan 12 keer (maximaal tweemaal per maand);
- En een cumulatieve opname van niet meer dan 18 g pinda.

Voor analyses waarvan nodig was dat deelnemers voldeden aan de criteria per-protocol van beide, het primaire proces en de follow-up studie, werden in de per-protocol populatie opgenomen die deelnemers die in het primaire proces voldoende therapietrouw hadden getoond volgens hun gerandomiseerde opdracht om pinda te consumeren of vermijden.[6]

De primaire analyse was een tussen-de-groepen-vergelijking van het percentage deelnemers in de intention-to-treat populatie die pinda-allergie had bij 72 maanden; de analyse werd uitgevoerd met gebruik van een tweezijdige chikwadraattoets op 0.05 significantieniveau.
In een secundaire analyse, werd een gepaarde vergelijking gemaakt met het gebruik van de test McNemar's op het 0,05-significatieniveau tussen de percentages van deelnemers in de pinda-consumptiegroep die pinda-allergie hadden bij 60 maanden en bij 72 maanden.
De slechtste geval toerekening werd uitgevoerd, waarbij uitgegaan werd dat alle deelnemers met ontbrekende resultaten in de pinda-consumptiegroep pinda-allergie had en alle deelnemers met ontbrekende resultaten in de pinda-vermijdinggroep geen pinda-allergie had.
Een subgroep analyse werd eveneens uitgevoerd met alleen deelnemers waarbij hun primaire eindpunt beoordeeld was door middel van een orale pindaprovocatie bij 72 maanden (d.w.z. exclusief deelnemers voor wie de resultaten van de orale pinda provocatie niet beschikbaar waren).
Datasets voor deze analyses zijn toegankelijk via TrialShare, een openbare website wordt beheerd door de Immune Tolerance Network (www.itntrialshare.org/LEAPOn.url)

Resultaten

Inschrijving en Kenmerken van de deelnemers

Een totaal van 628 deelnemers maakten de primaire studie af (314 deelnemers aan de pinda-vermijdinggroep en 314 in de pinda-consumptiegroep) en hadden pinda-allergie uitkomsten die geëvalueerd kunnen worden; deze deelnemers kwamen in aanmerking om opgenomen te worden in de follow-up studie.
Vanaf 26 mei 2011, tot en met mei 29, 2014, werden 556 van deze deelnemers ingeschreven in de follow-up studie (88,5%, 282 deelnemers aan de pinda-vermijdinggroep en 274 in de pinda-consumptiegroep). Van deze ingeschrevenen hadden 550 deelnemers (280 in de pinda-vermijdinggroep en 270 in de pinda-consumptiegroep) had een pinda-allergie uitkomst dat kon worden geëvalueerd en werden opgenomen in de intention-to-treat-analyse (Fig. S1 in het Aanvullend Bijlage).
De gemiddelde leeftijd van de deelnemers bij inschrijving voor de LEAP-On studie was 61,3 maanden. Van de 64 deelnemers het primaire proces, die pinda-allergie had, werden 63 ingeschreven in de follow-up studie. Aanvullende kenmerken van de deelnemers aan het primaire proces die deelnamen aan de follow-up studie en degenen die niet inschrijven worden zijn gegeven in Tabel S1A en S1B in de aanvullende bijlage.

Bepaling van de Allergie van de pinda

Onder de 550 deelnemers aan de intentie-to-treat-populatie, werd de bepaling van pinda-allergie gemaakt door middel van een orale pinda provocatie in 515 (93,6%) personen. Onder de 41 deelnemers die geen orale provocatie heeft ondergaan, hebben we vastgesteld, op basis van een diagnostisch algoritme, dat 28 deelnemers een pinda-allergie hadden en 7 tolerant waren (Afb. S2 in de aanvullende bijlage). Een vaststelling kon niet worden gemaakt bij 6 deelnemers.
Meer details over deze deelnemers die geen primaire uitkomst data hadden (en waren niet opgenomen in de intention-to-treat populatie) worden weergegeven in tabel S2A en S2B in het Aanvullend Bijlage.

Navolgen van de aanwijzingen

Een totaal van 223 van de 282 deelnemers die waren toegewezen aan de pinda-vermijdinggroep in de primaire proces (79,1%) en 127 van de 274, die waren toegewezen aan de pinda-consumptiegroep in het primaire proces (46,4%) rapporteerden compleet pinda's te vermijden tijdens de follow-up periode (Tabel S3 in de aanvullende bijlage).
Een totaal 32 deelnemers aan de pinda-vermijdinggroep (11,3%) en 63 in de pinda-consumptiegroep (23,0%) meldden consumptie van pinda, maar voldeden nog steeds aan de definitie per-protocol;
8 deelnemers in de pinda-vermijdinggroep (2,8%) en 65 in de pinda-consumptiegroep (23,7%) hadden te veel pinda geconsumeerd om aan de definitie van het per-protocol te voldoen.

Stofmonsters uit de bedden van de deelnemers waren verkregen in maand 72 van 180 van de 282 deelnemers (63,8%) in de pinda-vermijdinggroep en van 171 van 274 (62,4%) in de pinda-consumptiegroep.
In de pinda-vermijdinggroep als geheel (die voldeden aan de criteria per-protocol voor de follow-up studie en degenen die hier aan niet voldeden), was de mediane concentratie van pindaproteïne in het stof van het bed was 4,1 pg per gram op 60 maanden, vergeleken met 4,6 pg per gram bij 72 maanden (Afb. S3 in de aanvullende bijlage).
In de pinda-consumptiegroep als geheel, daalde de mediaan concentratie van 95,2 ug per gram bij 60 maanden; 10,5 pg per gram bij 72 maanden (afb. S3 in de aanvullende bijlage).
Deelnemers aan de pinda-consumptiegroep die aan de criteria per-protocol voldaan voor de follow-up studie hadden een grotere daling van de concentratie dan die in de pinda-consumptiegroep als geheel en een grotere daling dan de deelnemers aan de pinda-consumptiegroep die niet voldeed aan de per-protocol criteria - van 75,9 ug per gram tot 6,3 pg per gram, wat een hoeveelheid die gelijk is aan de concentratie in de pinda-vermijdinggroep op 60 maanden.

Bewijs voor Geen reactie op Peanut

Bij 72 maanden, onder de 550 deelnemers aan de intention-to-treat populatie, had 18,6% van de deelnemers in de pinda-vermijdinggroep (52 van 280 deelnemers) en 4,8% van die in de pinda-consumptiegroep (13 van de 270) pinda allergie (P <0,001)

De bevindingen bleef significant in analyses die worst-case toerekening gebruikten of die deelnemers uitsloten die geen orale provocatie hebben ondergaan (p <0,001). In de pinda-consumptiegroep was het percentage deelnemers met een pinda-allergie 3,6% (10 van de 274 deelnemers) bij 60 maanden en 4,8% (13 van 270) bij 72 maanden (p = 0,25).
Een totaal van 445 deelnemers voldeden aan de per-protocol criteria zowel voor het primaire proces als voor de follow up studie.
Bij 72 maanden had 19,2% van de deelnemers in de pinda-vermijdinggroep pinda-allergie en 2,1% van degenen in de pinda-consumptiegroep had pinda-allergie (p<0,001). We onderzochten ook het percentage deelnemers met een pinda-allergie afhankelijk van de mate pinda consumptie tijdens het follow-up onderzoek onder de deelnemers die aan de per-protocol criteria voldeden in het primaire proces (Tabel S3 in de Aanvullend Appendix). Onder de deelnemers die meldden dat er geen pinda-consumptie was tijdens het vervolgonderzoek was het percentage mensen met allergie 21,5% (48 van 223 deelnemers) in de pinda-vermijdinggroep en 2,4% (3 van de 127) in de pinda-consumptiegroep (p<0,001).

Veiligheid

Over het geheel genomen rapporteerden meer deelnemers in de pinda-vermijdinggroep dan in de pinda-consumptiegroep bijwerkingen tijdens de follow-up studie (252 van de 282 deelnemers [89,4%] versus 221 274 [80.7%]).
Eczeem, lagere luchtweginfectie, bijziendheid en gastro-enteritis werden vaker gemeld onder de deelnemers in de pinda-vermijdinggroep dan bij degenen in de pinda-consumptiegroep (Tabel S4 in het Aanvullend Bijlage).

Immunologische Inschattingen

Zoals verwacht, hadden deelnemers met een pinda-allergie bij 72 maanden hogere niveaus Ara h2-specifieke IgE en pinda-specifieke IgE en grotere kwaddelgrootte door huidpriktesten met een pinda-extract dan deelnemers die geen pinda-allergie hebben.
Het gemiddelde niveau van de Ara h2 IgE namen aanzienlijk af in de pinda-consumptiegroep van 30 maanden tot 60 maanden tijdens de eerste proef (p <0,001) en bleef laag bij 72 maanden in de follow-up studie.
Daarentegen zijn de gemiddelden van Ara h2-specifieke IgE in de pinda-vermijdinggroep in het primaire proces stabiel in de tijd en waren significant hoger dan de niveaus in de pinda-consumptiegroep bij 60 maanden en 72 maanden (p<0,001). De gemiddelde kwaddelgrootte op de huid-prik testen bleef kleiner in de pinda-consumptiegroep dan in de pinda-vermijdinggroep in maand 72 (p <0,001). Na de jaarlange periode van pinda's vermijden, bleven de pinda-specifieke IgG4 niveaus hoger in de pinda-consumptiegroep dan in de pinda-vermijdinggroep (p <0,001), ondanks een daling die begon voordat de deelnemers van de pinda-consumptiegroep stopte met het eten van pinda's.
De verhouding van pinda-specifieke IgG4: IgE bleef ook aanzienlijk hoger in deelnemers van de pinda-consumptiegroep dan in die van de pinda-vermijdinggroep

Immunologische veranderingen in deelnemers wiens allergie resultaat veranderde

Bij drie deelnemers in de pinda-consumptiegroep ontwikkelde zich nieuwe allergie (1,1%) en in drie in de pinda-vermijdinggroep (1,1%) tussen maand 60 en maand 72. De ratio pinda-specifieke IgG4: IgE daalde tussen maand 60 en maand 72 in alle zes deelnemers.
Daarnaast zijn er vier deelnemers van de pinda-vermijdinggroep die pinda-allergie hadden bij maand 60 en geen allergische status bij maand 72. Hun kwaddelgrootte op de huid-prik testen was afgenomen, hoewel andere immunologische variabelen stabiel bleven.

DISCUSSIE

Deze follow-up studie toonde aan dat de vermindering in de prevalentie van pinda-allergie gepaard gaat met de vroege introductie en de consumptie van pinda's tot 60 maanden oud en aanhield bij 72 maanden na 12 maanden niet eten van pinda's.

Kortom, na de introductie van pinda's in het eerste jaar van het leven, pinda consumptie gedurende de volgende 4 jaar, en een jaar van onthouding van pinda's, de pinda-consumptiegroep had een prevalentie van pinda allergie dat 74% lager is dan de prevalentie in de pinda-vermijdinggroep, een bevinding die de ongevoeligheid voor pinda's na een lange (12 maanden) van pinda vermijden aantoont.
Onder de deelnemers aan de pinda-consumptiegroep die niet waren beoordeeld als het hebben van pinda-allergie, werden de kleine kwaddelgrootte op huidpriktesten, lage Ara h2 IgE, en de hoge verhoudingen van pinda-specifieke IgG4: IgE dat was waargenomen in maand 60 gehandhaafd na 12 maanden van het niet eten van pinda's.
Deze observatie suggereert dat hun niet allergische status stabiel bleef.
Met betrekking tot de immunologische veranderingen die met een pinda-consumptie samenhangen, verschilde de timing van de effecten op de IgG4 niveaus met die van de timing van de effecten op de IgE-niveaus.
Overwegende dat de deelnemers in de pinda-consumptiegroep verhoogde pinda-specifieke IgG4 niveau al in maand 12 had, trad een significante daling van het gemiddelden van Ara h2 IgE bij maand 60 en hield aan tot in maand 72.
De remming van IgE synthese in de deelnemers in de pinda-consumptiegroep blijkt verder uit het feit dat ten opzichte van deelnemers aan de pinda-vermijdinggroep, dat relatief enkele deelnemers aan de pinda-consumptiegroep een hoog IgE niveau voor pinda’s en Ara h2 hadden, beginnend voornamelijk in maand 30 en verder door tot maanden 60 en 72.
Onze gegevens laten het ons niet toe om onderscheid te maken tussen de potentiële cellulaire mechanismen, waaronder klonale deletie, immuun suppressie, of de invloed van regulerende cellen, die aan dergelijke veranderingen ten grondslag liggen.
Een van de mogelijkheden die wij overwogen was dat het vermijden na de consumptie van pinda kan leiden tot de ontwikkeling van nieuwe pinda-allergie.
Echter, de lage incidentie van nieuwe pinda allergie in de periode van 12 maanden van de follow-up studie, die gelijk in de pinda-vermijdinggroep en de pinda-consumptiegroep was, toonde aan dat dit niet het geval was.
We kunnen niet bepalen of onder de weinige deelnemers in de pinda-

consumptiegroep met nieuwe allergie, allergie ontwikkeld was als gevolg van verlies tolerantie voor pinda's of door het ontstaan van een nieuwe allergie.
Het voordeel van de interventie was duidelijk dat zelfs als de deelnemers wat pinda aten, dit liet zien dat intermitterende consumptie niet heeft geleid tot het breken van de tolerantie voor pinda's.
Samen laten deze bevindingen zien dat 4 jaar pinda consumptie voldoende was om stabiele ongevoeligheid voor pinda’s te induceren, onafhankelijk van het niveau van de latere consumptie van pinda.
Ons studieontwerp liet ons niet toe om vast te stellen wat de minimale consumptieduur is, dat vereist is voor de inductie van deze situatie.
Onze bevindingen suggereren, echter, dat pinda consumptie worden verlengd met het oog op het verminderen van de lopende productie van IgE specifiek voor pinda's en Ara h2.
Onze bevindingen zijn ook in overeenstemming met de waarneming dat duurzaam klinisch voordeel een lange termijn immunotherapie vereist, zoals aangetoond met stekende-insectengif,[13] graspollen,[14-16] en orale ei.[8]
Een sterk punt van het onderzoek is dat de inschrijvingen voor de follow-up studie hoog waren, met de inclusie van 88,5% van de subsidiabele deelnemers uit de primaire trial.
Kinderen die geregistreerd waren in de follow-up studie werden vaker ontvankelijk voor allergie geacht dan degenen die niet ingeschreven waren, of om te worden gesensibiliseerd. Deze bevinding verzekert ons dat het onwaarschijnlijk is dat we nieuwe gevallen van pinda-allergie hebben gemist.
Over het algemeen was het vasthouden aan het protocol om pinda te vermijden in de follow-up studie ook hoog, met 80,0% van de deelnemers (445 of 556 deelnemers) voldeden aan de criteria per-protocol. Echter, de aantallen verschilden tussen de pinda-vermijdinggroep en de pinda-consumptiegroep (90,4% van de deelnemers [255 van 282 deelnemers] vs. 69,3% [190 274]) (Tabel S3 in de Aanvullend Appendix).
Hoewel deze bevinding kan worden beschouwd als een zwakte van de studie, de analyse per-protocol was voldoende krachtig.
Bovendien, deze bevinding stelde ons in staat om te concluderen dat intermitterende lage dosis consumptie van pinda tijdens de follow-up studie na ofwel langdurige consumptie of vermijden tijdens de primaire proces niet tot hernieuwd optreden pinda Allergie leidde. Hoewel het lage aantal van ontstaan van nieuwe pinda-allergie onder de deelnemers in de pinda-consumptiegroep geruststellend was, sloot dit resultaat de identificatie van voorspellende bio markers voor krijgen van pinda-allergie uit.
De LEAP-proef en het LEAP-On onderzoek samen toonde aan dat de vroege introductie van pinda ongevoeligheid voor pinda induceerde die gehandhaafd bleef na 12 maanden van vermijding.
De effectiviteit en de veiligheid van deze preventiestrategie werd gehandhaafd bij kinderen die pinda helemaal vermeden of die pinda's geconsumeerd hadden in kleinere hoeveelheden na 60 maanden.
Het valt nog te bezien of de effecten van pinda consumptie in het begin van het leven worden gehandhaafd als pinda’s in de loop van vele jaren naar believen worden geconsumeerd.

De standpunten in dit artikel zijn die van de auteurs en vertegenwoordigen niet noodzakelijk de officiële standpunten van de Nationale Institutes of Health.
Ondersteund door subsidies (NO1-AI-15416, UM1AI109565, HHSN272200800029C,

en UM2AI117870) van het Nationaal Instituut van Allergie en Besmettelijke Ziekten van de National Institutes van Volksgezondheid en door de Food Allergy Research and Education, de Medical Research Council en Astma Britse Centre, en de Het Britse ministerie van Volksgezondheid door middel van een Nationaal Instituut voor de Health Research uitgebreide Biomedical Research Centre toekenning aan Guy's en St. Thomas 'NHS Foundation Trust, in samenwerking met King's College in Londen en King's College Hospital NHS Foundation Trust. De klinische proeven eenheid ondersteund door de Nationale Peanut Board, Atlanta. De Britse Food Standards Agentschap aanvullende steun voor de kosten van aderlaten.
Openbaarmaking formulieren verstrekt door de auteurs zijn beschikbaar met
De volledige tekst van dit artikel op NEJM.org. Wij danken Dr. Daniel Rotrosen en Dr. Gerald Nepom voor kritische inzichten en behulpzame reacties; de vele verpleegkundigen, diëtisten, artsen en administratief personeel van de Guy's en St.
Allergie Dienst Thomas 'NHS Foundation Trust kinderen voor klinische en logistieke steun in de periode van het onderzoek; Mevr. Poling Lau voor de administratieve ondersteuning bij de voorbereiding van een eerdere versie van het manuscript; medische collega's Drs. Tom Marrs en Michael Perkin voor medische ondersteuning; Dr. Kirsty Logan voor project-management ondersteuning; Mevrouw Lia Weiner en de heer Agustin Calatroni voor statistische ondersteuning; De heer Jeremy Wildvuur, Mr. Spencer Childress, Mr. Nathan Bryant, Mr. Shane Rosanbalm, en de heer Ryan Bailey voor hulp met de interactieve graphics op de studie website (www .itntrialshare .org /LEAPOn.url); en bovenal, alle kinderen en hun families die deelnamen aan deze studie.

References

1. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and metaanalysis. Allergy 2014; 69: 62-75.
2. Panesar SS, Javad S, de Silva D, et al. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. Allergy 2013; 68: 1353-61.
3. Dhami S, Panesar SS, Roberts G, et al. Management of anaphylaxis: a systematic review. Allergy 2014; 69: 168-75.
4. Muraro A, Halken S, Arshad SH, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: primary prevention of food allergy. Allergy 2014; 69: 590-601.
5. de Silva D, Geromi M, Panesar SS, et al. Acute and long-term management of food allergy: systematic review. Allergy 2014; 69: 159-67.
6. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. N Engl J Med 2015; 372: 803-13.
7. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al. Identifying infants at high risk of peanut allergy: the Learning Early About Peanut Allergy (LEAP) screening study. J Allergy Clin Immunol 2013; 131(1): 135-43.e1.
8. Burks AW, Jones SM, Wood RA, et al. Oral immunotherapy for treatment of egg allergy in children. N Engl J Med 2012; 367: 233-43.
9. 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.
10. Sofianou-Katsoulis A, Mesher D, Sasieni P, Du Toit G, Fox AT, Lack G. Assessing peanut consumption in a population of mothers and their children in the UK. World Allergy Organ J 2011; 4: 38-44.
11. Brough HA, Makinson K, Penagos M, et al. Distribution of peanut protein in the home environment. J Allergy Clin Immunol 2013; 132: 623-9.
12. Brough HA, Santos AF, Makinson K, et al. Peanut protein in household dust is related to household peanut consumption and is biologically active. J Allergy Clin Immunol 2013; 132: 630-8.
13. Ozdemir C, Kucuksezer UC, Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of immunotherapy to wasp and bee venom. Clin Exp Allergy 2011; 41: 1226-34.
14. Hatzler L, Panetta V, Lau S, et al. Molecular spreading and predictive value of preclinical IgE response to Phleum pratense in children with hay fever. J Allergy Clin Immunol 2012; 130(4): 894- 901.e5.
15. Durham SR, Walker SM, Varga EM, et al. Long-term clinical efficacy of grasspollen immunotherapy. N Engl J Med 1999; 341: 468-75.
16. Durham SR, Emminger W, Kapp A, et al. Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. J Allergy Clin Immunol 2010; 125(1): 131-8.e1.
Copyright © 2016 Massachusetts Medical Society.

Het NAN is benieuwd of deze onderzoeken aanleiding is voor de Gezondheidsraad om hun beleid inzake de informatie en advisering over de introductie van pinda bij hoog risicokinderen te wijzigen
We weten dat het huidige advies ter voorkoming van allergie niet expliciet een uitspraak doet over introductie van hoog risico allergenen en alleen iets zegt over borstvoeding minimaal 4 – 6 maanden en niet roken tijdens de zwangerschap en in de nabijheid van het kind na de geboorte. Er wordt niets gezegd over het vermijden van bepaalde voedingsmiddelen bij de introductie van vast voedsel na de borstvoedingsperiode, waarbij impliciet gezegd wordt dat je dus ook hoog risico allergeen voedsel gewoon kunt introduceren. Maar de nadruk leggen op introductie zoals uit deze onderzoeken nu naar voren komt wordt niet gedaan. We zijn benieuwd.

Colofon

Tineke en Frans Timmermans
Uitgever: Nederlands Anafylaxis Netwerk
E-Shock! Digi-tijdschrift voor de ernstige allergische reactie
ISSN 18745016
2016 Voorjaar

E-Abonnement op Shock!
Een E-abonnement kunt u afsluiten via:

www.anafylaxis.nl klik dan op
Neem een abonnement op E-SHOCK

Abonnees op het digitale blad E-Shock! zijn automatisch ondersteuner van het Nederlands Anafylaxis Netwerk, het Kennis en Informatiecentrum dat steun en advies geeft bij de omgang met de kans op ernstige allergische reacties. De prijs van een abonnement bedraagt minimaal 25 euro per kalenderjaar. Aanmelden geschiedt schriftelijk voor het lopende kalenderjaar, waarna het abonnement automatisch per jaar wordt verlengd. Betaling kan uitsluitend per automatische incasso.

Opzeggen van het abonnement geschiedt schriftelijk minimaal twee maanden voor het verlopen van het kalenderjaar.

Advertenties:

E-Shock! staat open voor advertenties. Wilt u adverteren in dit Digi-tijdschrift neemt dan contact op met het NAN. 078 639 03 56 of steun@ernstigeallergie.nl

Internationale Adviseurs:

Prof. dr. J. O'B Hourihane
Paediatrics and Child Health
Cork University Hospital,
Ireland

Lars K. Poulsen, Ph.D.
Head of Research, Professor
Allergy Clinic,
National University Hospital
Copenhagen Ø Denmark

Prof. Todor A. Popov, M.D. Ph.D.
Clinic of Allergy and Asthma
Medical

Prof. Wesley Burks M.D.
Paediatrics / Allergy and Immunology
Duke University Medical Centre
Durham, NC 27710
United States of America

dr. R. Pumphrey
Honorary Consultant Immunologist
Central Manchester & Manchester Children's University Hospitals.
United Kingdom

© 2015 Nederlands Anafylaxis Netwerk
Het materiaal in E-Shock! is niet bedoeld om de plaats van uw arts in te nemen. E-Shock! of het Nederlands Anafylaxis Netwerk kan niet verantwoordelijk gehouden worden voor acties van lezers ten gevolge van hun interpretatie van een artikel in dit tijdschrift. Wanneer er vragen of zorgen zijn, vraag het je behandelende arts. Verander nooit het dieet van je kind zonder het advies of de hulp van een behandelende arts of geregistreerde diëtiste

Adviseurs:

drs. A.P.H. Jansen
Internist-Allergoloog
Allergologen Maatschap Arnhem
& Universitair Medisch Centrum St. Radboud, Nijmegen

Drs. M.W.H.M. Roovers
Internist-Allergoloog
St. Elisabeth Ziekenhuis Tilburg

Dr. T. Hendriks
kinderarts
Catharina Ziekenhuis Eindhoven

Mw. Prof. Dr. W.J. Fokkens
Afdeling KNO
Academisch Ziekenhuis Amsterdam

Mw. Prof dr. S.G.M.A. Pasmans
Dermatoloog
Universitair Medisch Centrum Utrecht

dr. A.C. Knulst
Dermatoloog
Universitair Medisch Centrum Utrecht

Mw. dr. J.N.G. Oude Elberink
Internist-Allergoloog
Academisch Ziekenhuis Groningen

Mw. dr. N.W. de Jong
Klinisch Onderzoekster
Academisch Ziekenhuis Rotterdam/Erasmus MC Rotterdam

dr. H. de Groot
Internist-Allergoloog
Reinier de Graaf Gasthuis, loc. Diaconessenhuis Voorburg,

Prof. Dr. A. E. Dubois
Internist Allergoloog
Academisch Ziekenhuis Groningen

Paramedisch Adviseurs:

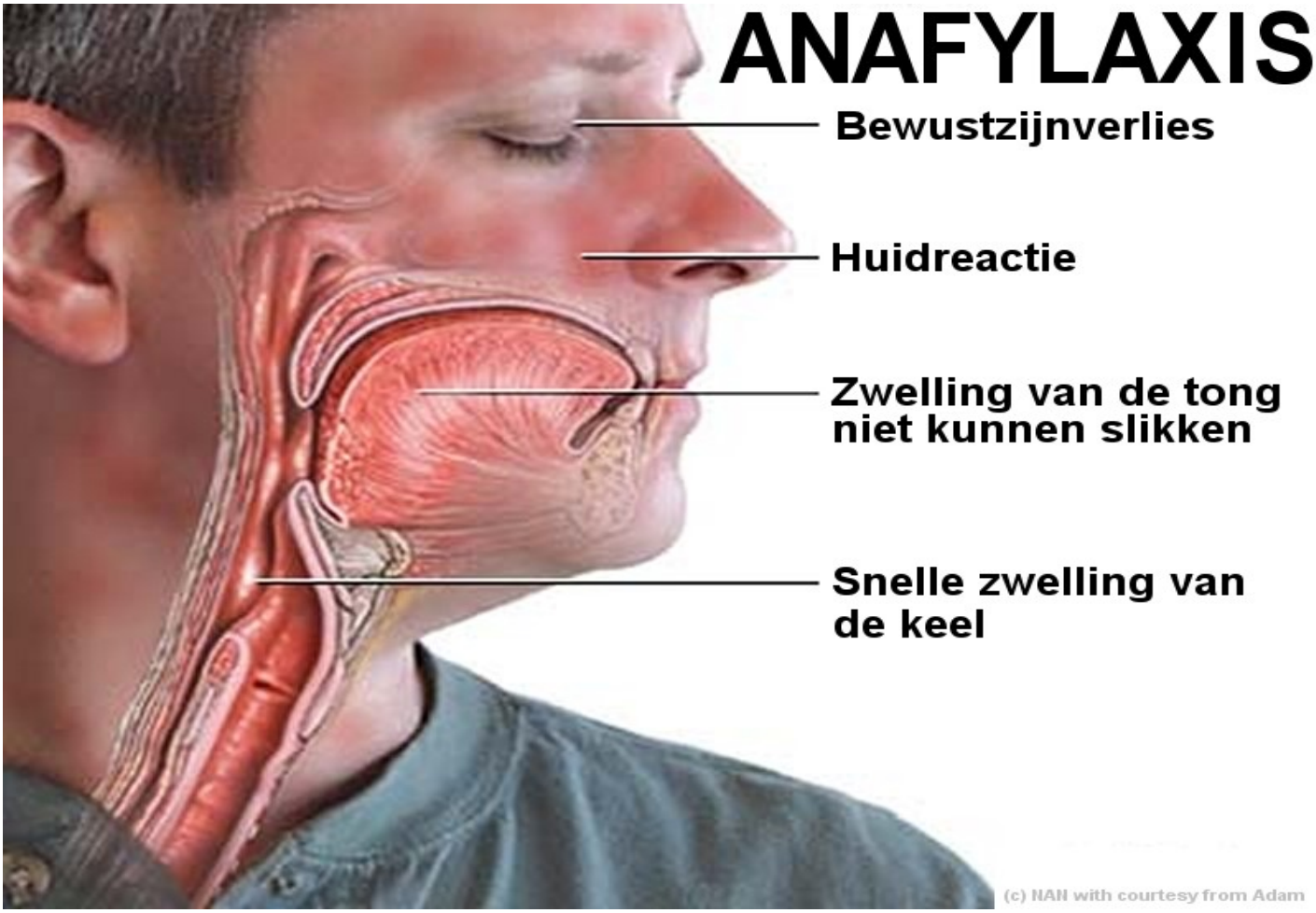
J. de Jongh
Zelfstandig Diëtiste, Dordrecht

Overige Adviseurs

P. van Wesel
Verzekeringsdeskundige, Eurovesta, Wijchen

Het Nederlands Anafylaxis Netwerk is co-Chair van de
Food Allergy and Anaphylaxis Alliance &
CHAIR OF EAACI Patiënt Org Committee

Het werk van het Nederlands Anafylaxis Netwerk wordt in 2014 mogelijk gemaakt door de ongebonden financiële bijdragen van onze abonnees, ALK ABELLÓ, en MEDA Pharma, en Phadia.



Kennis en Informatie Centrum
Nederlands
ANAFYLAXIS
Netwerk
www.anafylaxis.nl
Uw partner bij levensbedreigende allergieën

Nederlands Anafylaxis Netwerk is een non-profit Kennis en Informatie Centrum voor iedereen, in de Benelux, die steun nodig heeft in de preventie en omgang met de kans op een ernstige allergische reactie (anafylaxie of anafylactische shock) ten gevolge van voedsel, insectensteken, latex, medicijnen of andere oorzaak.

Steun, training/voorlichting of begeleiding voor School, Kinderopvang, Restaurant of bij de werkgever en collega's?

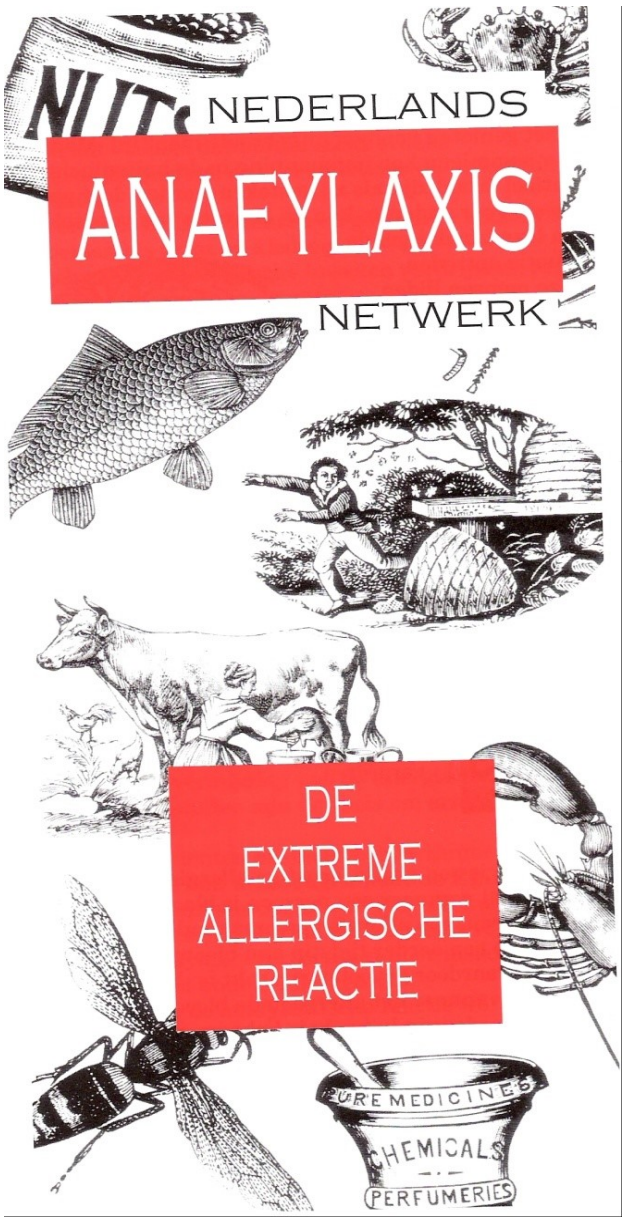
Neem contact op!
Correspondentieadres:
Oranjelaan 91, 3311 DJ Dordrecht
Nederland

Hulplijn 0031 (0) 78 639 0356

E-mail: steun@ernstigeallergie.nl
Via de website:

www.ernstigeallergie.nl

bereikt u onze websites:
www.anafylaxis.nl – www.schoolenallergie.nl – www.restaurantenallergie.nl – www.studentenallergie.nl

bankrekening NL 25 INGB 0009 4000 34

T.n.v. Nederlands Anafylaxis Netwerk
te Dordrecht