AR101: eindelijk een therapie voor pinda-allergie?

Edward F. Knol

Samenvatting

Wereldwijd neemt de prevalentie van pinda-allergie toe. Bij slechts een klein deel van de kinderen die allergisch zijn voor pinda treedt spontane tolerantie op. Tot op heden is er geen bewezen effectieve behandeling voor deze potentieel levensbedreigende aandoening. Maar de recent gepubliceerde resultaten van de PALISADE-trial naar orale immunotherapie met AR101 zijn hoopvol. Vanwege de vele bijwerkingen van AR101 en omdat het onduidelijk is of de opgebouwde tolerantie persisteert na het stoppen van de therapie, is er nog een lange weg te gaan voordat AR101 toegevoegd kan worden aan de reguliere behandeling van pinda-allergie.

Verschillende studies laten zien dan de prevalentie van pinda-allergie wereldwijd toeneemt. Op dit moment is de prevalentie 1-3%, variërend tussen studies en tussen landen.[1] Voedselallergieën komen het vaakst voor bij kinderen. Bij slechts een klein deel van de kinderen die allergisch zijn voor pinda treedt spontane tolerantie op, in tegenstelling tot bij kinderen die allergisch zijn voor koemelk of kippenei-eiwit.[1] Tot op heden is er geen bewezen effectieve behandeling voor deze potentieel levensbedreigende aandoening. Maar de recent gepubliceerde resultaten van de PALISADE-trial naar orale immunotherapie met AR101 zijn hoopvol.[2]

Alleen al in de Verenigde Staten wordt geschat dat per jaar 100-150 personen overlijden door een voedselallergische reactie, waarvan het merendeel als gevolg van een pinda-allergie.[3] Ingestie van pinda kan ernstige symptomen veroorzaken, vergeleken met andere allergenen. Dit komt onder andere doordat het pinda-eiwit een hittestabiel en enzymatisch stabiel eiwit is dat in zeer lage concentraties al leidt tot degranulatie van mestcellen en basofiele granulocyten. Ook is gebleken dat er binnen 10 minuten na het kauwen van pinda voldoende pinda-eiwit vanuit de orale mucosa in het bloed is opgenomen om mestcellen en basofiele granulocyten te degranuleren.

Op dit moment is er geen behandeling voor pinda-allergie beschikbaar. Het enige zinvolle advies is pinda-vermijding, maar die raad is moeizaam op te volgen. Enerzijds kunnen zeer kleine hoeveelheden pinda al tot problemen leiden bij patiënten met een pinda-allergie, anderzijds is de etikettering van producten in supermarkten of van maaltijden in restaurants niet altijd juist. Hierdoor kunnen makkelijk accidenteel pinda en andere voedselallergenen ingenomen worden.[4]

Immunotherapie

Bij patiënten met andere vormen van allergie, zoals een insectengif- of een boompollenallergie, is allergeen-immunotherapie (AIT) effectief gebleken en kan deze therapie zelfs tot genezing leiden. Daarom zijn in de laatste decennia diverse vormen van immunotherapie getest bij patiënten met een voedselallergie. Dit is vooral voor pinda-allergie een bijzonder moeilijk traject gebleken.

In de eerste studie naar subcutane immunotherapie, met slechts 11 deelnemers, traden bij 16 van de 120 injecties met pinda-extract (13%) ernstige bijwerkingen op en overleed 1 patiënt door een doseringsfout.[5] Bij elk van de 3 patiënten die subcutane immunotherapie met pinda-extract kregen en die de trial volbrachten namen uiteindelijk de klinische symptomen bij voedselprovocatie met pinda af met 67-100%. Uit de eerste serie studies naar immunotherapie bij patiënten met een pinda-allergie werd geconcludeerd dat patiënten bij voorkeur behandeld moeten worden met gemodificeerd, minder allergeen pinda-eiwit en dat de dosis gaandeweg de behandeling langzaam opgebouwd moet worden. Daarna zijn verschillende toedieningswegen van immunotherapie met pinda onderzocht: oraal, sublinguaal en epicutaan.[1] Opmerkelijk is dat bij deze nieuwe varianten gebruik werd gemaakt van ongemodificeerd pinda-eiwit. Uit onderzoek blijkt dat orale immunotherapie bij patiënten met een pinda-allergie tot betere resultaten leidt dan sublinguale immunotherapie, maar de plaats van epicutane immunotherapie in de behandeling van een pinda-allergie is onduidelijk.[6] Recentelijk is vanuit de European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) een compleet literatuuroverzicht verschenen van de effectiviteit en veiligheid van immunotherapie in de behandeling van voedselallergie.[7]

Hoewel immunotherapie over het algemeen leidt tot een verbetering van de voedselallergie, zijn er 3 belangrijke kanttekeningen te maken bij deze behandeling. Ten eerste kunnen er ernstige, vaak systemische bijwerkingen optreden tijdens de therapie. Ten tweede verdwijnt de opgebouwde tolerantie snel na het stoppen van de therapie. En tot slot is de therapie niet succesvol bij volwassenen. Daarom adviseert de EAACI-richtlijn voor immunotherapie bij voedselallergie uit 2018 om immunotherapie vooralsnog alleen toe te passen in onderzoeks- of expertisecentra.[8]

Het is opmerkelijk dat het traject van AIT voor een pinda-allergie – maar ook voor andere vormen van voedselallergie – zo

moeizaam is gebleken, vergeleken met het traject van AIT voor bijvoorbeeld een insectengifallergie. De onderliggende mechanismen die dit verschil kunnen verklaren zijn niet duidelijk, maar mogelijk speelt de frequentie van blootstelling aan het betreffende allergeen een rol. Patiënten met een insectengifallergie worden slechts eens in de paar jaar blootgesteld aan het insectengif en patiënten met een boom- of graspollenallergie worden seizoensgebonden blootgesteld aan pollen; bij hen is AIT succesvol. Patiënten met een huisstofmijtallergie worden echter regelmatiger blootgesteld aan huisstofmijt, en bij hen verloopt AIT dan ook moeizamer. Blootstelling aan voedselallergenen is – bedoeld of onbedoeld – frequent, en bij patiënten met een voedselallergie verloopt AIT ook moeizaam. Daarnaast worden bij patiënten met een voedselallergie relatief hoge concentraties allergeen-specifiek IgG4 gevonden.

PALISADE-trial

Het is duidelijk dat immunotherapie bij patiënten met een pinda-allergie nog veel problemen kent, wat implementatie in de reguliere zorg frustreert. Voor de verdere ontwikkeling van immunotherapie zijn de recentelijk gepubliceerde resultaten van de PALISADE-trial naar orale immunotherapie met AR101 van groot belang.[2] In deze trial werd gebruikgemaakt van ontvet pindameel, dat verder niet gemanipuleerd werd. Zoals elders in dit tijdschrift wordt beschreven, tolereerden de deelnemers bij de screenende voedselprovocatie vóór aanvang van de studie een mediane maximale hoeveelheid pinda-eiwit van 10 mg. Na een jaar tolereerden bij de voedselprovocatie 76,6% van de patiënten in de AR101-groep 300 mg pinda-eiwit en 50,3% zelfs 1000 mg (het equivalent van 3-4 pindanootjes).

Kanttekeningen

De resultaten van de PALISADE-trial zijn veelbelovend, maar er zijn wel een paar belangrijke kanttekeningen te maken bij deze studie. Ten eerste ervoer een aanzienlijk deel van de met AR101 behandelde patiënten van 4-17 jaar bijwerkingen ('adverse events'). In totaal kregen 53 patiënten in de AR101-groep (14,2%) een systemische allergische reactie en trokken 43 patiënten die met AR101 behandeld werden (11,6%) zich omwille van bijwerkingen terug uit het de studie. Ten tweede was behandeling met AR101 bij volwassenen niet effectief, hoewel slechts 55 patiënten van 18 jaar of ouder ten minste 1 dosis AR101 of placebo kregen. Tot slot is niet bekend of de opgebouwde tolerantie persisteert na het stoppen van de therapie. Uit eerdere studies bleek dat de opgebouwde tolerantie verdwijnt na het stoppen van de therapie. Er moet nog worden onderzocht of patiënten dagelijks een bepaalde hoeveelheid voedselallergeen tot zich moeten blijven nemen om ervoor te zorgen dat de opgebouwde tolerantie blijft bestaan.[8]

Implicaties

De resultaten van de PALISADE-trial bieden belangrijke aanknopingspunten voor verder onderzoek. Opnieuw is aangetoond dat immunotherapie in het kader van een voedselallergie effectief is bij kinderen en niet bij volwassenen. Deze bevinding sluit aan bij die van de LEAP-trial, waaruit bleek dat vroege introductie (op de leeftijd van 4-11 maanden) van pinda in het dieet van kinderen uit een hoog-risicogroep leidt tot een vijfmaal zo lage incidentie van pinda-allergie als wanneer introductie van pinda in het dieet werd vermeden.[9] Verdere analyses lieten zien dat deze strategie ook effectief was bij reeds voor pinda gesensibiliseerde zuigelingen en dat de opgebouwde tolerantie in ieder geval 1 jaar na het stoppen van de 5 jaar durende therapie persisteerde.[9,10] Dit zou kunnen betekenen dat behandeling met AR101 bij jonge kinderen effectiever is en mogelijk een blijvend klinisch effect kan hebben.
Het is essentieel dat er meer inzicht wordt verkregen in de relevante immunologische processen die onderliggend zijn aan een pinda-allergie op verschillende leeftijden en in de relevante immunologische veranderingen na immunotherapie. Het meten van de ratio tussen de concentratie pinda-specifiek IgE en de concentratie pinda-specifiek IgG4, zoals in de PALISADE-trial gebeurde, is onvoldoende.
Het grootste probleem van immunotherapie blijft het bijwerkingenprofiel. Daarom wordt op dit moment onderzocht of behandeling met omalizumab (anti-IgE) vóór aanvang van de immunotherapie veiliger is.[6] Ook wordt onderzocht of orale immunotherapie in combinatie met dupilumab (anti-IL-4/IL-13-receptor) zinvol is bij patiënten met een pinda-allergie.[1]

Conclusie

Orale immunotherapie met ontvet pindameel (AR101) leidt bij kinderen met een pinda-allergie tot een verminderde gevoeligheid voor pinda's. Vanwege de vele bijwerkingen van AR101 en omdat het onduidelijk is of de opgebouwde tolerantie persisteert na het stoppen van de therapie, is er nog een lange weg te gaan voordat AR101 toegevoegd kan worden aan de reguliere behandeling van pinda-allergie.

Online artikel en reageren op ntvg.nl/D3810

— UMC Utrecht, afd. Immunologie en afd. Dermatologie/Allergologie: dr. E.F. Knol, immunoloog.
— Contact: E.F. Knol (e.f.knol@umcutrecht.nl)
— Belangenconflict en financiële ondersteuning: geen gemeld.
— Aanvaard op 3 maart 2019
— Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2019;163:D3810

Literatuur

1. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: a review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. J Allergy Clin Immunol. 2018;141:41-58. doi:10.1016/j.jaci.2017.11.003. Medline
2. Vickery BP, Vereda A, Casale TB, et al; PALISADE Group of Clinical Investigators. AR101 Oral immunotherapy for peanut allergy. N Engl J Med. 2018;379:1991-2001. doi:10.1056/NEJMoa1812856. Medline
3. Sicherer SH. Understanding and managing your child's food allergies. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 2006.
4. Blom WM, Michelsen-Huisman AD, van Os-Medendorp H, et al. Accidental food allergy reactions: products and undeclared ingredients. J Allergy Clin Immunol. 2018;142:865-75. doi:10.1016/j.jaci.2018.04.041. Medline
5. Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA, Christensen F, Leung DY. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. J Allergy Clin Immunol. 1992;90:256-62. doi:10.1016/0091-6749(92)90080-L. Medline
6. Renz H, Allen KJ, Sicherer SH, et al. Food allergy. Nat Rev Dis Primers. 2018;4:17098. doi:10.1038/nrdp.2017.98. Medline
7. Nurmatov U, Dhami S, Arasi S, et al. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. Allergy. 2017;72:1133-47. doi:10.1111/all.13124. Medline
8. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, et al; EAACI Allergen Immunotherapy Guidelines Group. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. Allergy. 2018;73:799-815. doi:10.1111/all.13319. Medline
9. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al; LEAP Study Team. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. N Engl J Med. 2015;372:803-13. doi:10.1056/NEJMoa1414850. Medline
10. Du Toit G, Sayre PH, Roberts G, et al; Immune Tolerance Network LEAP-On Study Team. Effect of avoidance on peanut allergy after early peanut consumption. N Engl J Med. 2016;374:1435-43. doi:10.1056/NEJMoa1514209. Medline