

# Oral immunterapi vid svår jordnötsallergi



Karolinska  
Institutet



# Sachsska

barn- och ungdomssjukhuset

En del av Södersjukhuset



Josef Brandström, ST-läkare, medicine doktor

## EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy

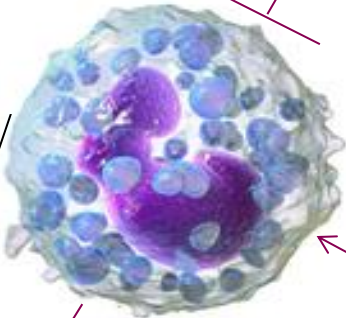
G. B. Pajno<sup>1</sup> | M. Fernandez-Rivas<sup>2</sup> | S. Arasi<sup>1,3</sup>  | G. Roberts<sup>4,5,6</sup>  | C. A. Akdis<sup>7</sup> |  
M. Alvaro-Lozano<sup>8</sup> | K. Beyer<sup>9,10</sup> | C. Bindslev-Jensen<sup>11</sup> | W. Burks<sup>12</sup> | M. Ebisawa<sup>13</sup> |  
P. Eigenmann<sup>14</sup> | E. Knol<sup>15</sup> | K. C. Nadeau<sup>16</sup>  | L. K. Poulsen<sup>17</sup> | R. van Ree<sup>18</sup> | A.  
F. Santos<sup>19,20,21</sup> | G. du Toit<sup>19,20,21</sup> | S. Dhimi<sup>22</sup>  | U. Nurmatov<sup>23</sup> | Y. Boloh<sup>24</sup> |  
M. Makela<sup>25</sup> | L. O'Mahony<sup>7</sup> | N. Papadopoulos<sup>26</sup> | C. Sackesen<sup>27</sup> | I. Agache<sup>28</sup> |  
E. Angier<sup>29</sup> | S. Halken<sup>30</sup> | M. Jutel<sup>31,32</sup> | S. Lau<sup>3</sup> | O. Pfaar<sup>33,34</sup> | D. Ryan<sup>35</sup> |  
G. Sturm<sup>36,37</sup> | E.-M. Varga<sup>38</sup> | R. G. van Wijk<sup>39</sup> | A. Sheikh<sup>35</sup> | A. Muraro<sup>40</sup> | on behalf  
of EAACI Allergen Immunotherapy Guidelines Group

- “substantial benefit for patients undergoing OIT...milk, egg, peanut”
- “A benefit post-discontinuation is suggested, but not confirmed”
- “FA-AIT should only be performed in research centers or in clinical centers with an extensive experience in FA-AIT.”

Repeated allergen stimulation

- 1. Semi-refractory state
- 2. HR2 upregulation

Mast cell/  
Basophil



Treg

IL-10 ↑  
TGF-β ↑

Th2

↓ IL 4, 5, 13

Decreased stimulation

Basophil activation ↓  
IL 4, 13 secretion ↓

IgE

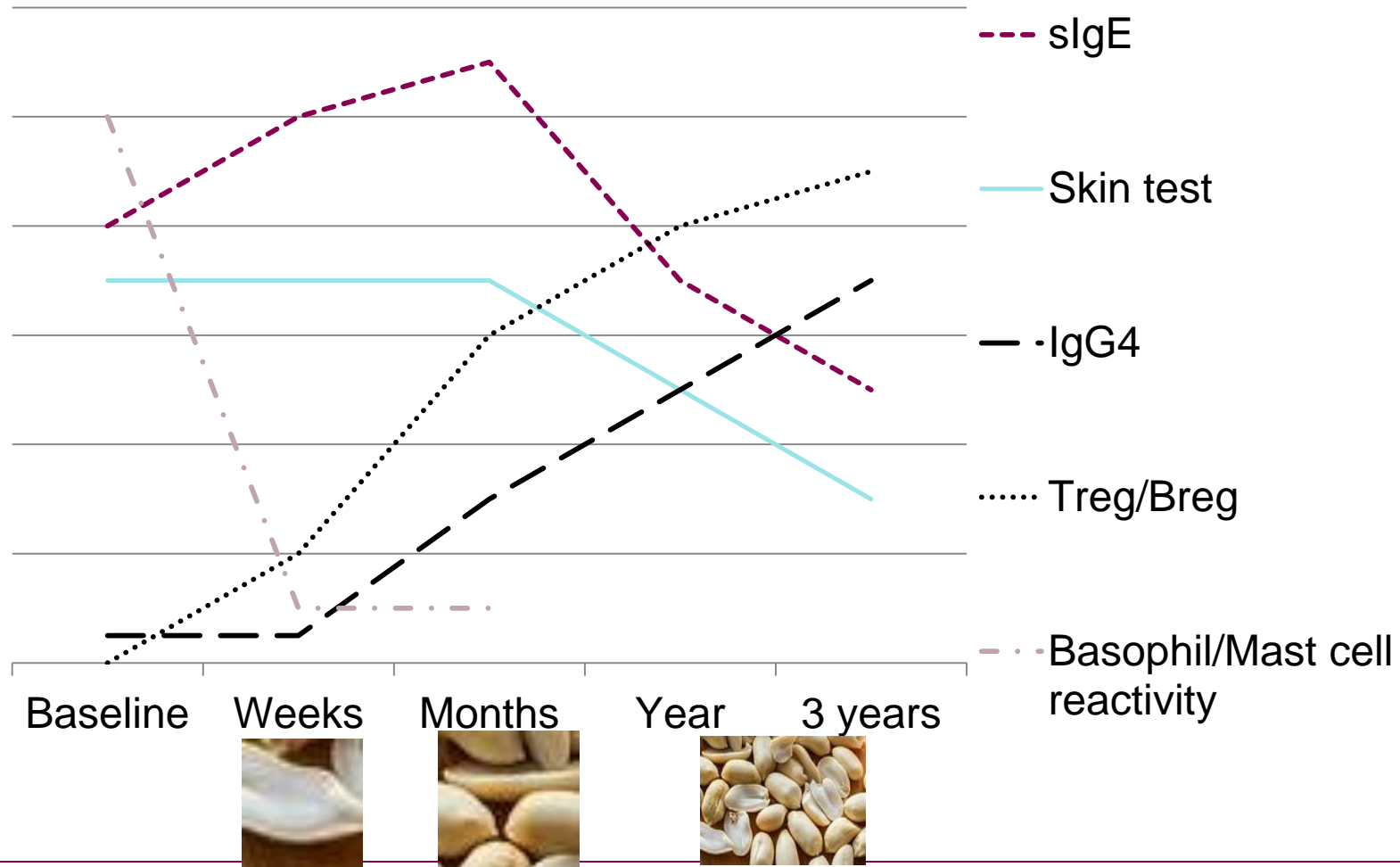
B cell

IgG4, IgA

- 1. Competes with IgE in allergen-binding = "blocking antibodies"
- 2. Stimulate inhibitory FcγRIIB on basophils



# Immunologiska effekter av OIT över tid



- **De-sensitization**=Att under pågående immunterapi öka sin toleransnivå mot allergen till en viss nivå
- **Sustained unresponsiveness (SU)**= Att kunna bibehålla ovan nämnda ökade toleransnivå efter uppehåll från immunterapi
- **Omalizumab**=anti-IgE-antikropp som blockerar alla typer av IgE-medierad allergi
- **CD-sens**=analys av basofila granulocyters känslighet för allergenstimulering in vitro

## Några pionjärer inom jordnöts OIT

|                | Subjects<br>in active<br>arm (age) | De-sensitization, dose                                | Sustained<br>Unresponsiveness |
|----------------|------------------------------------|---|-------------------------------|
| Jones -09      | 39 (1-10)                          | 69% 1.8 g peanut protein<br>(38% obj sympt+antihist.) | 52 % (4 weeks)                |
| Blumchen -10   | 23 (5-14)                          | 61 % 500 mg   | 61 % (2 weeks)                |
| Anagnostou -15 | 49 (1-16)                          | 49 % to 1.4 g peanut protein                          |                               |

“Långtidsresultat” ofta  
=2-4 veckor post OIT



# OIT: svårigheter/begränsningar

- Allergiska reaktioner vanliga under uppbyggnadsfas
- De med mest uttalad allergi inkluderas ej i många studier
- I studier som inkluderar “alla” så påverkar sjukdomsgrad utfallet

# Oral immunterapi, vid svår jordnötsallergi



...funkar det?





# FASTX



Karolinska  
Institutet

## *Food Allergen Suppression Therapy during protection with omalizumab (Xolair®)*

Mål: Säker och effektiv OIT vid svår jordnötsallergi

Genom att ge omalizumab innan och under OIT skulle vi uppnå:

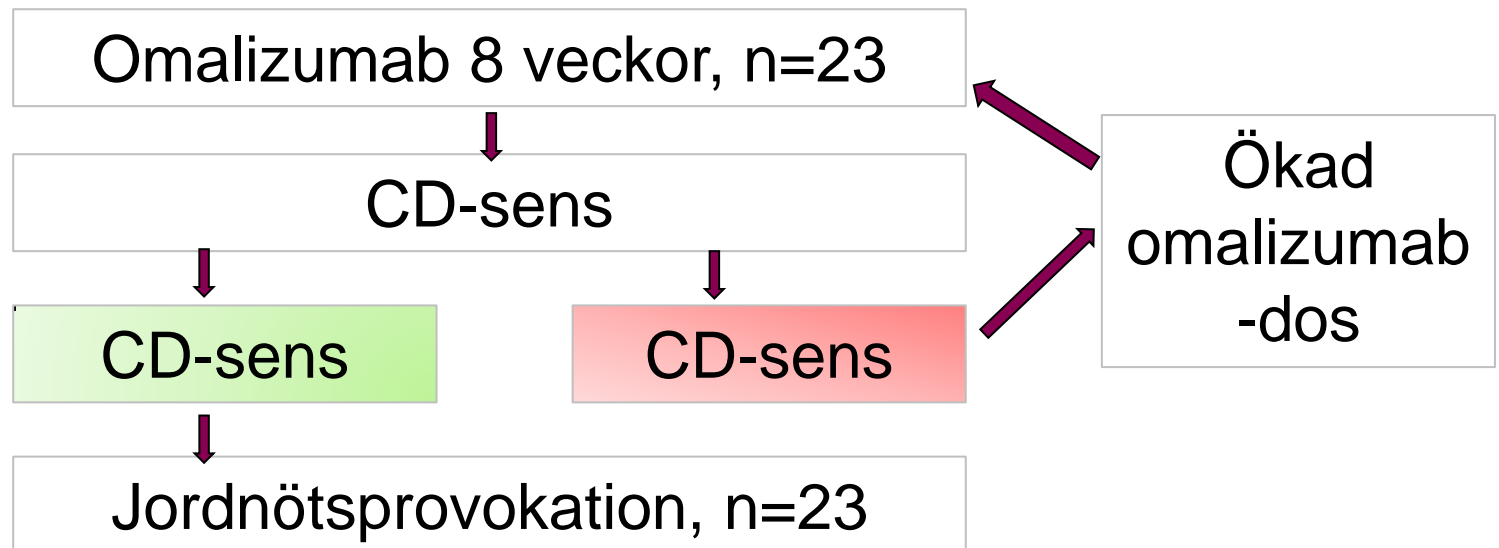
En säker behandling

En hög underhållsdos (jordnöt)

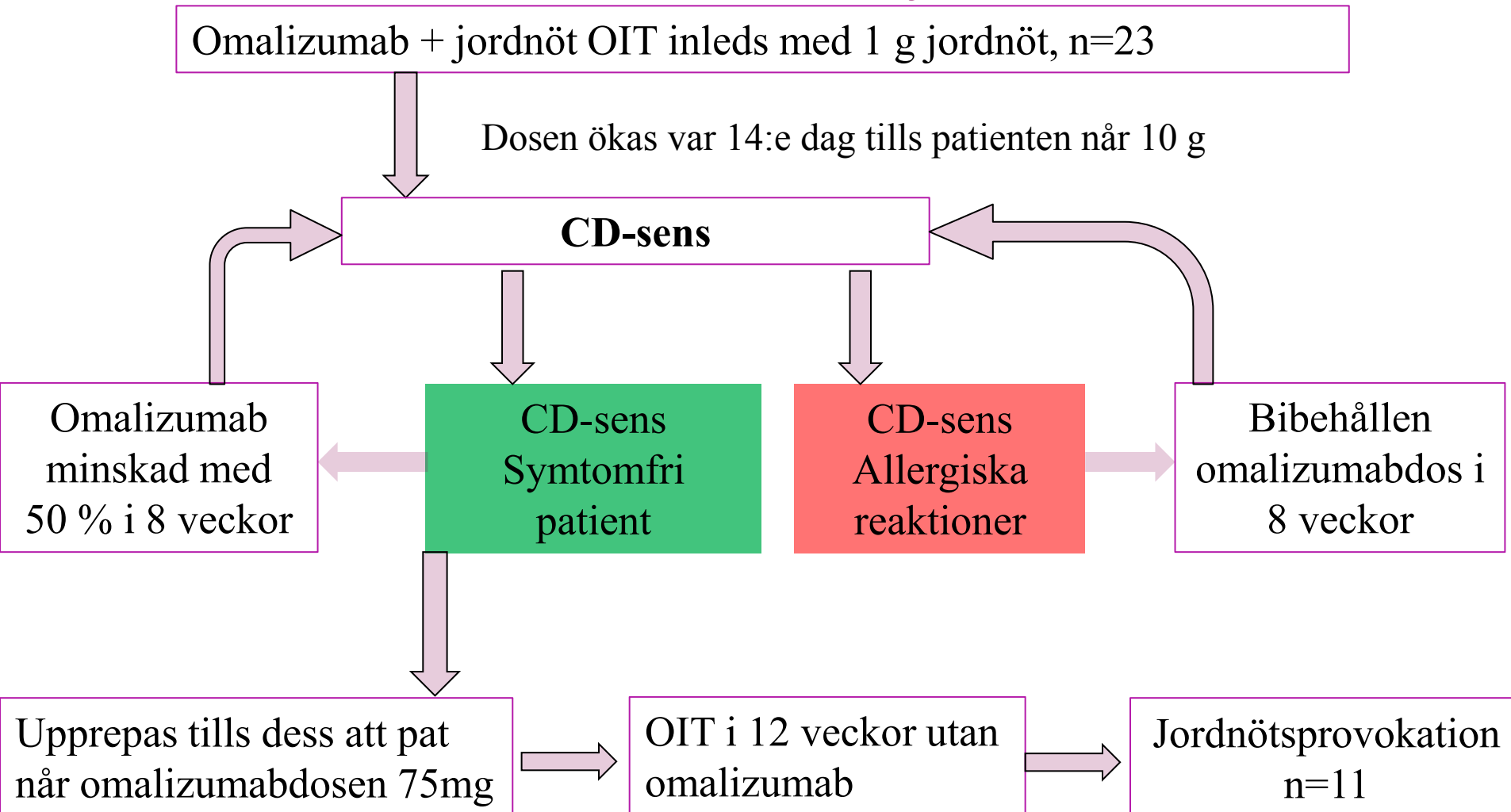
Hög underhållsdos=hög toleransnivå, trodde vi

## Del 1: Omalizumab

- 23 ungdomar fick omalizumab tills  
→ CD-sens visade omätbara eller mkt låga nivåer.



## Del 2: OIT med gradvis minskande omalizumab-skydd



## Resultat del 1: Provokation under omalizumabskydd

- Alla 23 pat åt minst 3 g jordnöt (median & max 10 g)

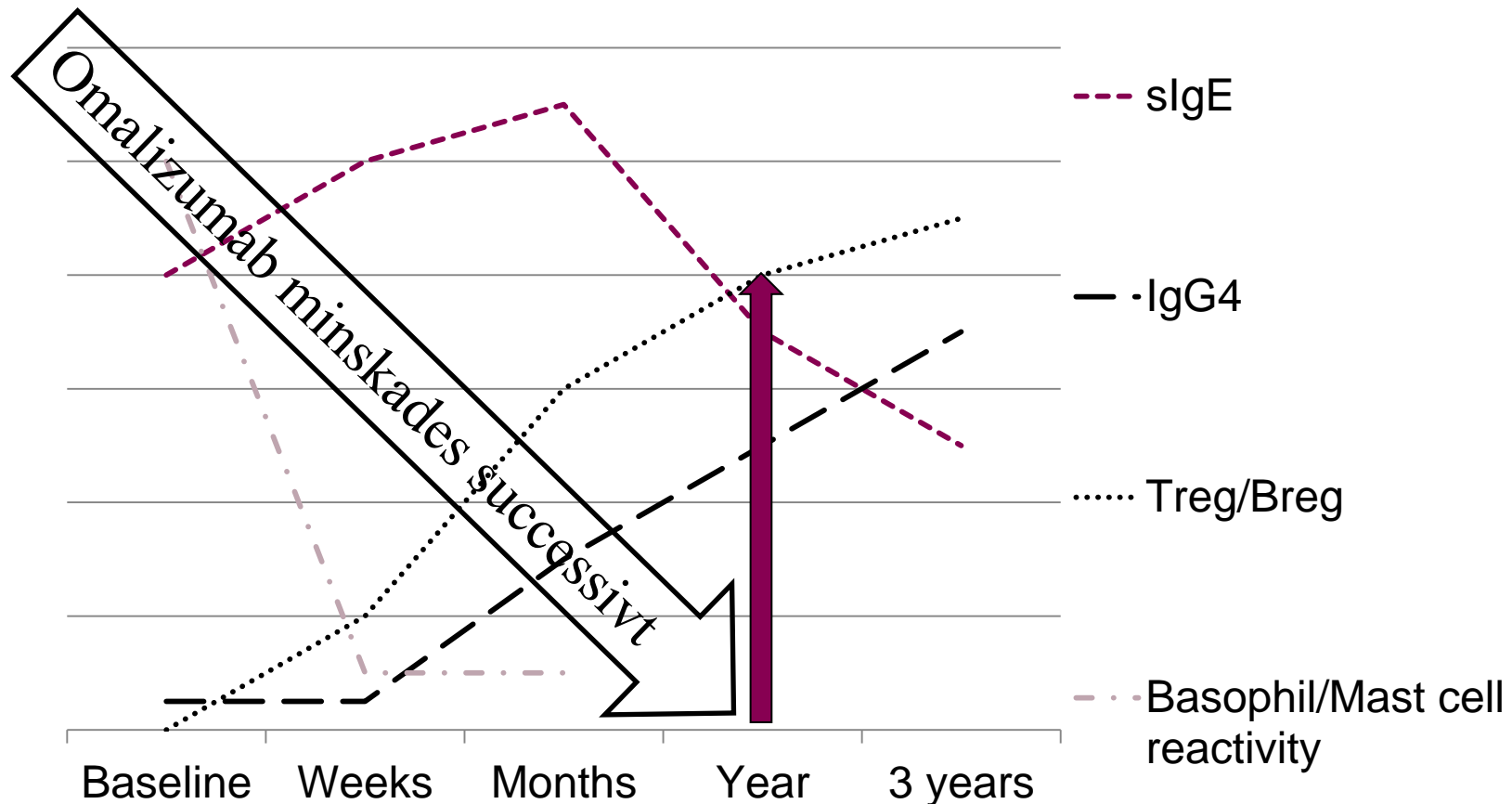


~10 g jordnöt

- Fem patienter (22 %) hade milda objektiva symtom
- 15/23 patienter fick en förhöjd omalizumabdos (150 % i median)

## Del 2. Målsättning

Trappa ut omalizumab och fortsätta att tolerera OIT i 3 månader



## Resultat del 2

### Omalizumab är effektivt; är det bara bra?

- Alla 23 patienter kom upp i 10 g jordnöt
- Fort gick det också, 10 veckor (median)
- Men...
- ... var denna jordnötsdos för hög?
  - reaktioner i vår studie kom efter månader-år, när omalizumab minskats avsevärt
  - Flera hade svårt att tolerera smaken:
- Hade en lägre underhållsdos varit bättre?

## Resultat del 2

- OIT i 3 månader efter avslutad omalizumab  
→ Klara en jordnötsprovokation
- 11 pat (48 %) klarade detta
- 6 pat kunde inte avsluta omalizumab-k
- 6 pat hoppade av studien



**Oral immunterapi, -funkar det?**

## Oral immunterapi, -funkar det?

- Ja, de allra flesta patienter ökar ju sin toleransnivå mot allergenet i fråga (även utan omalizumab)..... Men:
  - Funkar OIT **tillräckligt** bra?
  - Vad är en lyckad behandling?
  - Hur mycket biverkningar kan vi acceptera på vägen?
  - Är det värt det?



## Sammanfattning av resultat

- Alla patienter tolerade att äta flera jordnötter efter individanpassad omalizumab
- Alla patienter kunde komma upp i 10 g underhållsdos jordnöt
- ~Hälften av alla patienter kunde därefter sluta med omalizumab och ändå tolerera OIT
- Dessa “lyckade” patienter är dock inte botade.  
→ Långtidsresultat klart sämre pga ytterligare avhopp

# Oral immunterapi



**-hur kan det förbättras**

# Oral immunterapi

- Börja i tidig ålder
- Lagom OIT-dos
- Motiverade patienter/familjer
  - Som måste motiveras av motiverad personal
- Svåra reaktioner eller höga IgE mot jordnöt verkar ha sämre prognos
  - Men det är ju dessa vi vill behandla....

# Behandling för svårt matallergiska patienter

Hur gör vi vid multipla allergier?

är det värt det; behandla en allergi om 7  
andra kvarstår? Behandla flera samtidigt?



Omalizumab för de med svårast allergi?

Monoterapi?

Kombinera med OIT?

Förbättrade OIT-”extrakt”

# Tack

Caroline Nilsson

Anna Nopp

Mirja Vetander

Gunnar Lilja

Ann-Charlotte Sundqvist

Gunnar Johansson

Magnus Borres

Frida Kalm

Erik Melén

Eva Sverremark-Ekström

- Sachsska Barn och Ungdomssjukhuset
- Alla patienter

Sachsska  
barn- och ungdomssjukhuset

En del av Södersjukhuset



|                            | Subjects in active arm (age) | “de-sens”, dose, Months of OIT | SU   | comments  |
|----------------------------|------------------------------|--------------------------------|--|---|
| Jones -09                  | 39 (1-10)                    | 69% 1.8 g pp                   | 52 % (4 weeks)                                   | (38% obj sympt +antihistamine<br>Low IgE at SU-chal=good progn.               |
| Blumchen -10               | 23 (5-14)                    | 61 % 500 mg                    | 61 % (2 weeks)                                   | SU assessed 2 week after OIT  |
| Anagnostou -15             | 49 (1-16)                    | 49 % to 1.4 g pp               |  | Low age and history of milder reactions = better outcome                      |
| Kukkonen -17               | 39 (6-18)                    | 85% maintenance                | Not assessed                                     | 72% on OIT 2.5 years later  |
| MacGinnitie-17 +omalizumab | 29 (7-19)                    | 79%, 2 g pp<br>5 months        | NA   | Placebo-controlled: only 1/12 pat without omalizumab reached maintenance dose |
| Brandström-18 +omalizumab  | 23 (12-18)                   | 100 %<br>2.5 months            | NA. 39% on full OIT dose able to stop omalizumab |   |
| Tang 2015 +probiotics      | 28, (1-10)                   | 89%, 2g pp<br>18 months        | 82 % ( 2 weeks)                                  | Low sensitization levels (median peanut 14 kUa/l)                             |
| Varshney                   | 19, (2-10)                   | 84 %, 5g pp<br>12 months       | NA   | IL-5/13 decreased, TGF-B incr.  |
| Vickery                    | 37 (9mo-3 years)             | 29 months                      | 78% (4 weeks)                                    |   |