



13. Oral immunterapi (OIT) jordnöt

Rev: 2021

Giltig 3 år



Författare: Anna Asarnoj, Caroline Nilsson, Carina Uhl

Barnläkarförbundets delförening för allergi och lungmedicin har läst och reviderat denna text.

Bakgrund

OIT jordnöt innebär att en jordnötsallergisk individ intar en dos jordnöt dagligen med initialt mycket låga doser av jordnöt som ökar över tid tills en underhållsdos uppnås. Dosen intas dagligen under en tidsperiod, som idag inte är säkerställd men denna period är troligen under flera års tid.

Majoriteten utvecklar en skyddande desensibilisering, dvs. de tål jordnötter så länge daglig dosering pågår, och många får en komplett tolerans mot jordnötter och kan äta jordnötter närhelst de önskar¹.

OIT ersätter inte den traditionella behandlingen (undvika jordnöt) för alla individer men kan vara ett alternativ för individer över 4 års ålder där undvikandet inte är önskvärt. Det är viktigt att patienter/familjer som överväger en OIT behandling är välinformerade om behandlingen och dess biverkningar samt tidsperspektivet.

Det finns en nyligen publicerad litteraturöversikt från Kanada som undersökt hur OIT bör genomföras i praktiken¹. I den har 221 studier med OIT analyserats och sammanfattningsvis skriver de att OIT jordnöt kan vara aktuellt som behandling till motiverade jordnötsallergiska individer. Allergiska reaktioner är vanligare i OIT-gruppen men reaktionerna är mer förutsägbara under behandlingen, här betonas också vikten av ett individanpassat protokoll. EAACI har publicerat riktlinjer för immunterapi vid matallergi 2018² som bygger på 31 studier (varav 25 gjort OIT) med totalt 1259 patienter. Där rekommenderas OIT starkt som en behandling för jordnötsallergi från 5 års ålder till motiverade individer. Att ta jordnötsdosen på fastande mage, oregelbundet jordnötsintag, fysisk aktivitet, infektioner, menstruation, vissa läkemedel och dålig astmakontroll ökar risken för allergiska reaktioner och det är viktigt att personalen är van att hantera anafylaxi och att protokollet individualiseras.

Ytterligare en sammanställning finns av 12 studier som gjorde OIT mot jordnötsallergi där 1041 patienter med en medianålder på 5-15 år inkluderades³. Där betonas att risken för allergiska reaktioner ökade under OIT jämfört med fortsatt undvikande. Risken för att få en anafylaxi var tre gånger högre under behandling med OIT³. Majoriteten av de jordnöts-OIT studier som gjorts inkluderar barn från fem års ålder och uppåt, färre är gjorda på vuxna och små barn. Underhållsdoserna som jämförts har varierat mellan 125 mg och 5000 mg jordnötsprotein dagligen och uppdoseringstiden har varierat från 16 till 56 veckor. Cirka 80-90% av deltagarna drabbas av någon biverkan under behandlingstiden^{1,2,3}. Vanligast är allergiska reaktioner (ofta milda) och magbiverkningar (ofta övergående ospecifika symtom men även eosinofil esofagit förekommer)^{2,3}.

Sammanställningarna visar att OIT effektivt minskar sannolikheten att reagera vid accidentellt jordnötsintag samtidigt som det finns risk för lokala reaktioner och



	<p>även systemiska allergiska reaktioner främst under början av behandlingen, ca 12-22% av patienterna drabbades någon gång av en OIT-relaterad anafylaktisk reaktion^{1,3,4}. Dagligt intag av jordnöt är effektivare jämfört med intag varannan dag eller mindre ofta⁵. Det är fortfarande oklart hur länge behandlingen behöver fortgå. Större studier visar ingen skillnad i effekt om individen tidigare haft anafylaxi jämfört med lindriga symtom av jordnöt och inte heller om individen har högt eller lågt IgE mot jordnötter eller Ara h 2⁴. En specifik markör för att redan innan påbörjad behandling förutsäga effekten av behandlingen eller identifiera de mest lämpade individerna finns idag inte. Det finns antydning till en ökad livskvalitet för de som genomgår OIT⁷. Ekonomiska och organisatoriska aspekter av OIT behöver utredas ytterligare^{1,2}.</p>
Utredning	<p>En förutsättning för OIT är att patienten har en korrekt diagnosticerad jordnöttsallergi som är IgE-medierad, vilket kontrolleras med molekyllär allergologi där förekomst av IgE-antikroppar mot Ara h2 talar för äkta jordnöttsallergi. Mer detaljerad information om molekyllär allergologi finns att läsa i "komponenthandboken".</p> <p>Det måste vara säkerställt att patienten får allergiska symtom vid intag av jordnöt och i OIT studier är jordnöttsprovokation "gold standard". Provokation kan leda till svåra allergiska symtom och måste utföras inom sjukvården med vana att behandla sådana allergiska symtom. Risken för kraftig reaktion måste vägas mot risken att individen inte har någon jordnöttsallergi och därför inte behöver genomgå OIT. Provokationer är resurskrävande men nödvändiga vid osäker diagnostik baserat på IgE tester och anamnes.</p>
Vilka patienter ska få behandling?	<p>Först och främst är det viktigt att både patient/familj och behandlande läkare är mycket motiverade till att genomföra OIT jordnöt, eftersom det är en tids- och resurskrävande behandling som även är förenad med vissa risker.</p> <p>Tidigare studier talar för att OIT jordnöt ger bättre effekt och har en mer gynnsam biverkningsprofil på yngre barn^{4,6}. Ett kommande läkemedel (Palforzia; pulver med standardiserat innehåll av jordnöttsproteiner) kommer sannolikt ha åldersindikationen 4-17 år. Pga den observerade åldersgradienten kan det vara lämpligt att börja med yngre barn, från 4 års ålder, när en OIT-verksamhet startas upp. I ett längre perspektiv behöver hänsyn tas till att behandling av enbart småbarn/yngre skolbarn kan leda till en samhällelig orättvisa. Det finns även en etisk frågeställning kring vilka som ska/kan/bör genomgå och har störst nytta av OIT jordnöt – de som är starkt begränsade av rädsla eller de som är svårast allergiska?</p>



	<p>I framtiden och om den pågående småbarnsstudien med OIT jordnöt hos barn 1-4 år (SmaChO) visar sig effektiv och säker bör man fånga in barn, med en allergisk reaktion mot jordnötter alt positiv i Ara h 2, tidigt i livet och erbjuda OIT. Den, hittills publicerade, bästa effekt av OIT jordnöt verkar vara på barn mellan 1-4 års ålder⁶.</p>
Kontraindikationer	<p>Okontrollerad astma och även svårbehandlad astma är kontraindikationer för OIT då dessa ökar risken för svåra systemallergiska reaktioner och astmaförsämring^{1,2}. Malignitet, eosinofil esofagit och systemiska autoimmuna sjukdomar samt graviditet är också absoluta kontraindikationer^{1,2}. Allvarliga systemiska sjukdomar såsom hjärtsjukdom, kronisk urtikaria, obehandlat eksem, mastocytos och pågående medicinering med ACE-hämmare eller betablockerare är relativa kontraindikationer^{1,2}.</p>
Genomförande (Figur1)	<p>OIT jordnöt genomförs i form av dagligt intag av jordnötsprotein i olika former; Palforzia är godkänt som läkemedel av FDA och EMA men finns ännu inte att förskriva i Sverige, jordnötsmjöl-blandning portionsförpackad av personal (förslagsvis peanøttmel, 50% protein, Sukrin, Oslo, Norway blandat med havremjöl förslagsvis Havremjöl glutenfritt, Urtekram, Midsona AB, Jylland, Denmark), jordnötsmajskrokar (Bamba, Osem food, Israel) med känt innehåll av jordnötsprotein⁸, homogent jordnötssmör utan tillsatser utöver salt eller jordnötter i hel form (till äldre barn).</p> <p>Startdos vid OIT jordnöt bör vara 3 mg jordnötsprotein om tidigare tröskeldos inte är känd, eller motsvara ¼ av lägsta jordnötsproteindos som givit symptom vid en provokation. Dosen intas dagligen.</p>
Uppdosering	<p>Var 2-6:e vecka sker uppdosering enligt figur 2, som kommer från PALISADE-studien, upp till underhållsdos⁴. Observera att uppdoseringsschemat kan behöva "skräddarsys" för att passa den enskilde patienten. Om OIT inte går att genomföra med tolerabla biverkningar och om det är mycket angeläget med en OIT behandling kan man överväga omalizumab (Xolair) som skydd under uppdoseringen.</p>



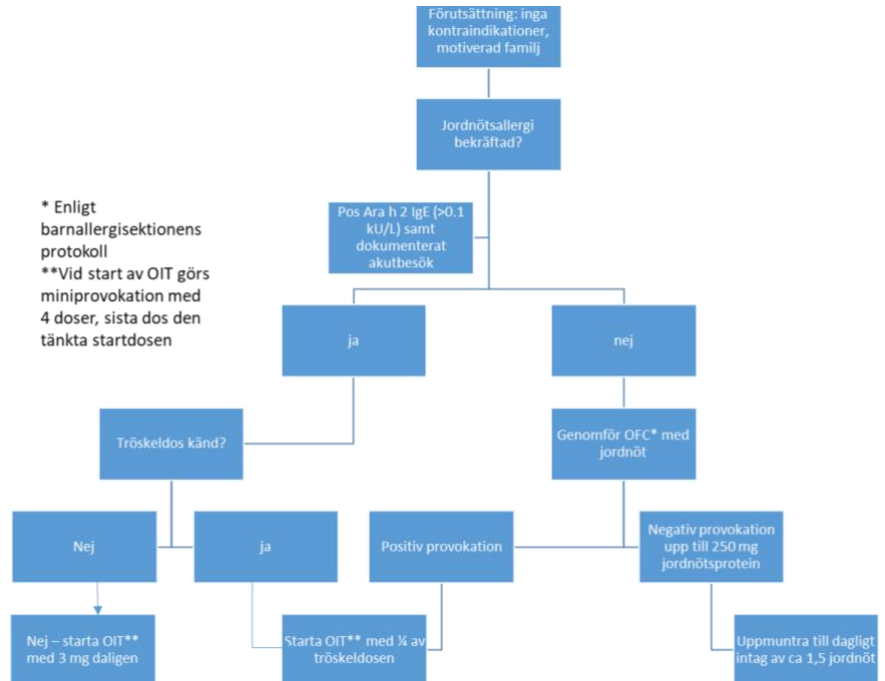
Underhållsdos	Eftersträvad underhållsdos är 300 mg jordnötsprotein dagligen, motsvarande ca 1,5 jordnöt, eller lägre dos om 300 mg dagligen inte tolereras. Högre underhållsdos har i tidigare studier inte visat sig vara mer effektiv ⁶ .
Läkemedel vid OIT	Alla som påbörjar och genomgår OIT jordnöt ska vara utrustade med akutläkemedel, Adrenalin autoinjektor och peroralt antihistamin. Barn med astma ska även vara utrustade med beta2-agonist. En skriftlig personlig handlingsplan och praktisk demonstration av akutläkemedel ska ges till alla patienter som genomgår OIT jordnöt, för att säkerställa rätt agerande i händelse av allergiska reaktioner.
Missade doser, sjukdom under behandling	Om sjukdom med feber eller gastroenteritsymtom uppkommer bör man avstå från dagens OIT-dos pga risk för biverkningar. Om fler än två doser i rad missas (pga sjukdom eller andra orsaker, tex bristande compliance) bör nästa dos intas på OIT-mottagningen med efterföljande observation under 1,5 timme. Detta är särskilt viktigt att följa under uppdoseringsfasen.
Avslutning	Det är i dagsläget inte klarlagt hur lång behandling som krävs för att uppnå 1) desensibilisering respektive 2) "sustained unresponsiveness" dvs tolerans mot en viss dos jordnötsprotein efter tex 4 veckors uppehåll med OIT. En Tidigare studie visar att andelen deltagare som klarar en provokation, på 600 mg jordnötsprotein, utan symtom efter 24 veckors underhållsdos, är 61% för 12-17 åringar och 71% för 4-11-åringar ⁴ . Sustained unresponsiveness sågs, efter ca två års behandling med en underhållsdos 300 mg/dag, 4 veckors uppehåll i jordnötsintag och därefter provokation, hos 85% i åldern 9-36 månader (vid inklusion) ⁶ . Med andra ord blir val av behandlingens längd olika beroende på om vi önskar uppnå desensibilisering eller tolerans mot jordnöt.
Individuella stoppkriterier	OIT-behandlingen bör omedelbart avbrytas om fler än två anafylaxier relaterade till jordnöts-OIT uppkommer, efter diskussion med behandlande läkare. Man bör även avbryta om barnet drabbas av biverkan i form av eosinofil esofagit eller svår sjukdom som ej är relaterad till OIT.



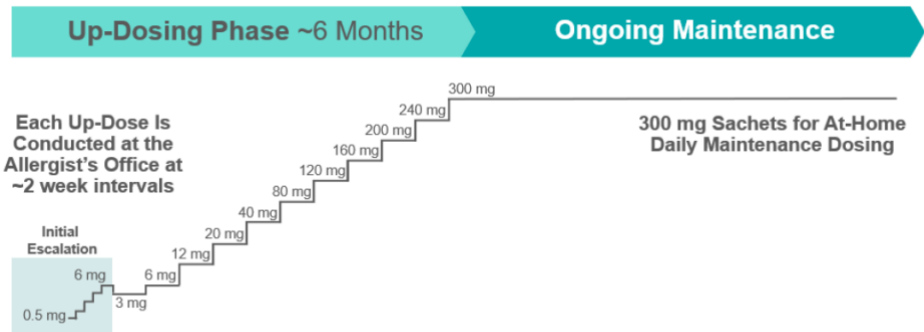
Biverkningar	<p>Allergiska reaktioner är en vanlig biverkan vid OIT och milda biverkningar så som ont i magen och klåda i munnen drabbar nästan alla som genomgår OIT. Därför är det viktigt att patienten har en individuell handlingsplan men även utbildats i att känna igen och behandla en allergisk reaktion. I en artikel som sammanställde OIT-studier noterades att OIT ökade förekomsten av allergiska reaktioner inklusive anafylaxi jämfört med att utesluta jordnötter. Detta trots att tillvänjning uppnåddes vid OIT och oavsett i vilken fas av OIT som studiedeltagarna befann sig³. Triggers som infektion, menstruation, fysisk aktivitet, varm dusch, dålig compliance eller att jordnötsdosen tagits på fastande mage kunde identifieras som utlösande samverkande faktorer, men även reaktioner utan triggers förekom³. Lokala reaktioner är vanliga men dessa kan övergå i ovanligare systemallergiska reaktioner. Eosinofil esofagit är en potentiell biverkan av OIT men verkar vara ovanligare vid OIT med jordnöt jämfört med andra livsmedel⁴. Under uppdoseringsfasen är risken för allvarliga reaktioner som störst men förekommer under hela behandlingen^{1, 2}.</p>
Säkerhet	<p>Eftersom OIT är tidskrävande och pågår under flera år så måste familjerna vara ytterst motiverade och välinformerade för att säkerställa god compliance^{1, 2}. Säkerheten är av största vikt vid OIT behandling. Ökad säkerhet ses hos kliniker som är vana att sköta patienter med OIT och har förmågan att individanpassa protokollet snarare än strikt följa ett standardiserat protokoll¹. OIT bör därför ske på ett fåtal specialiserade centra med tillgång till anestesi samt personal som är van att känna igen och behandla anafylaxier². Det ska även finnas tillgång till akutsjukvård dygnet runt i händelse av akut reaktion som kräver sjukhusvård.</p>
Kriterier för klinik som bedriver OIT jordnöt	<ul style="list-style-type: none">• Kliniken ska sedan tidigare bedriva AIT-verksamhet inklusive subkutan immunterapi mot högriskallergen, t ex geting och pälsdjur.• Tidigare erfarenhet på enheten av att sköta patienter med OIT-behandling• Tillgång till akutläkemedel, inklusive syrgas, inhalationsbehandling och intravenös läkemedelsbehandling, anestesiläkare samt erfaren personal som är van att känna igen och behandla anafylaxier i de åldersgrupper som genomgår OIT.• Det ska även finnas tillgång till akutsjukvård dygnet runt i händelse av akut reaktion som kräver sjukhusvård• Vi föreslår att 1-2 barnallergologer och sjuksköterskor till en början bedriver OIT-verksamhet och skaffar sig erfarenhet• Genomgången AIT kurs



Figur 1:
Flödesschema/algorithm



Figur 2:
Doseringschema, exempel (bilden kommer från PALISADE-studien)⁴





D. Utredning och behandling

13. Oral immunterapi (OIT) jordnöt

Rev: 2021

Giltig 3 år



Författare: Anna Asarnoj, Caroline Nilsson, Carina Uhl (

Barnläkarförbundets delförening för allergi och lungmedicin har läst och reviderat denna text.

Referenser

- 1) Bégin P, Chan ES, Wagner M et al: CSACI guidelines for the ethical, evidence-based and patient-oriented clinical practice of oral immunotherapy in IgE-mediated food allergy. *Allergy Asthma Clinical Immunology* 2020;16:20
- 2) Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S et al: EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy* 2018; 73: 799-815
- 3) Chu DK, Wood RA, French S et al: Oral immunotherapy for peanut allergy (PACE): a systematic review and meta-analysis of efficacy and safety. *The Lancet* 2019; 393: 2222-2232
- 4) The PALISADE Group of Clinical Investigators: AR101 Immunotherapy for Peanut Allergy. *New England Journal of Medicine* 2018; 379: 1991-2001
- 5) Vickery BP, Vereda A, Nilsson C et al: Continuous and Daily Oral Immunotherapy for Peanut Allergy: Results from a 2-Year Open-Label Follow-On Study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020: article in press
- 6) Vickery BP, Berglund JP, Burk CM et al: Early oral immunotherapy in peanut-allergic preschool children is safe and highly effective. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2017; 139 (1): 173-181
- 7) O'B Hourihane J, Beyer K, Abbas A et al: Efficacy and safety of oral immunotherapy with AR101 in European children with a peanut allergy (ARTEMIS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2020: 10:728-739
- 8) Hindley J, Filep S, Block D et al: Dose of allergens in a peanut snack (Bamba) associated with prevention of peanut allergy. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2018: 141 (2): 780-782