



Veiligheidsrapportage

Maart 2021

ORale immunotherapie bij jonge Kinderen met voedselAllergie (ORKA studie)

Een exploratieve interventie studie naar de haalbaarheid en veiligheid van orale immunotherapie met verschillende allergenen bij jonge kinderen met een bewezen voedselallergie

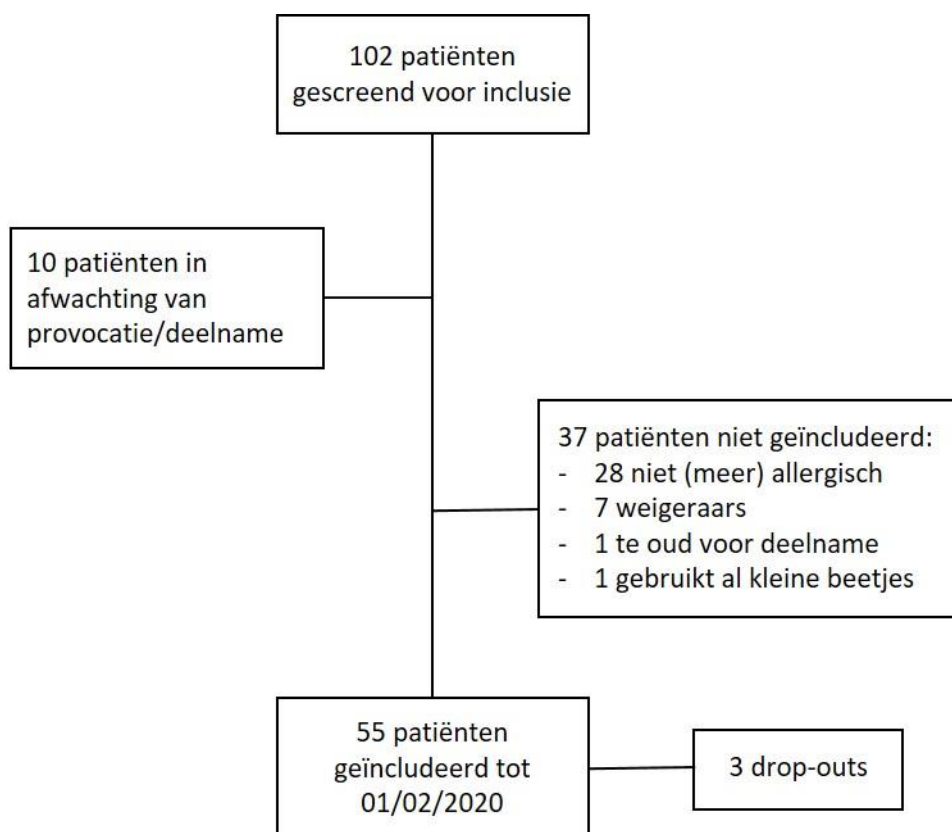
TABLE OF CONTENTS

1.	Beschrijving inclusies tot 01/02/2021 en baseline karakteristieken.....	3
2.	(Ernstige) ongewenste voorvallen.....	5
3.	Effectiviteit	7

1. Beschrijving inclusies tot 01/02/2021 en baseline karakteristieken

Tot 01/02/2021 zijn er in totaal 55 patiënten geïnccludeerd in de ORKA studie (Figuur 1). Om tot dit aantal te komen zijn er 102 patiënten gescreend, waarvan er nog 10 in afwachting zijn van een provocatie of van start deelname. Van deze 102 patiënten zijn er 28 na provocatie met het betreffende allergeen niet (meer) allergisch gebleken. Ouders van 7 patiënten hebben afgezien van deelname, 1 patiënt was al te oud voor deelname en 1 patiënt gebruikte al kleine beetjes van het allergeen waarmee de Orale Immuno Therapie (OIT) zou worden uitgevoerd.

Van de 55 geïnccludeerde patiënten hebben 16 patiënten 1 jaar OIT voltooid en zitten 36 patiënten in de onderhoudsfase. Op 01/02/2021 zitten er nog 3 patiënten in de opbouwfase. Opbouw via een rush-schema wordt of is toegepast bij 10 patiënten met een lage drempelwaarde. In totaal zijn 3 patiënten gestopt met de OIT, 2 vanwege bijwerkingen en 1 vanwege weigering van inname van het voedselproduct.



Figuur 1 Flowchart gescreende patiënten en inclusies van de ORKA studie tot 01/02/2021.

Van de 55 geïnccludeerde patiënten is 62% man en 38% vrouw (Tabel 1). De gemiddelde leeftijd op inclusie (datum tekenen Informed Consent) is 15.4 maanden. De meeste kinderen (90.9%) hebben constitutioneel eczeem in de voorgeschiedenis. 14 kinderen krijgen OIT voor 2 voedselproducten en 2 kinderen voor 3 producten. Het totale aantal OIT-trajecten is daarmee 73: 21 voor pinda, 17 voor kippenei, 7 voor hazelnoot, 15 voor cashewnoot, 8 voor walnoot, 3 voor koemelk en 1 voor linzen en sesam.

Tabel 1 Baseline karakteristieken van de geïncludeerde patiënten tot 01/02/2021

Variabelen	Patiënten (n=55)
Geslacht, n (%)	
Man	34 (62%)
Vrouw	21 (38%)
Leeftijd, maanden	15.4 ± 5.1
Constitutioneel eczeem in VG, n (%)	
Nee	5 (9.1%)
Ja	50 (90.9%)
Allergeentype provocatie OIT 1, n (%)	55
Pinda	18 (32.7%)
Kippenei	15 (27.3%)
Hazelnoot	3 (5.5%)
Cashewnoot	12 (21.8%)
Walnoot	3 (5.5%)
Koemelk	3 (5.5%)
Linzen	1 (1.8%)
Allergeentype provocatie OIT 2, n (%)	16
Pinda	3 (18.8%)
Kippenei	2 (12.5%)
Hazelnoot	4 (25%)
Cashewnoot	2 (12.5%)
Walnoot	4 (25%)
Sesam	1 (6.3%)
Allergeentype provocatie OIT 3, n (%)	2
Cashewnoot	1 (50%)
Walnoot	1 (50%)
Drempelwaarde objectief OIT 1, n (%)	54
Stap 3 (0.010 g)	4 (7.3%)
Stap 5 (0.1 g)	7 (12.7%)
Stap 6 (0.3 g)	14 (25.5%)
Stap 7 (1 g)	13 (23.6%)
Stap 8 (3 g)	16 (29.1%)

Data zijn means ± SD of n (%), n=55.

2. (Ernstige) ongewenste voorvallen

In de bijgevoegde Excell file zijn alle (S)AEs weergegeven die zijn opgetreden na de 1^e evaluatie van de DSMB.

In de studie periode tot 01/02/2021 hebben er zich bij twee van de 55 geïncludeerde patiënten een ernstig ongewenst voorval voorgedaan (2 Serious Adverse Events (SAEs), Tabel 2). Het eerste voorval betrof een niet OIT gerelateerde opname in een ander ziekenhuis, het tweede voorval betrof een allergische reactie thuis, meest waarschijnlijk op een ander allergeen dan waarvoor OIT wordt gegeven.

Tabel 2 Overzicht van het aantal (n) (ernstig) ongewenste voorvallen ((s)AEs) van de geïncludeerde patiënten tot 01/02/2021

Type (s)AEs	Aantal (n)
Aantal SAEs	2
Aantal AEs	84
Aantal AEs allergisch van aard	55
Aantal AEs OIT gerelateerd	43
Pinda	12
Kippenei	13
Hazelnoot	6
Cashewnoot	7
Walnoot	2
Koemelk	1
Aantal patiënten met 1 AE	9
Aantal patiënten met 2-4 AEs	22
Aantal patiënten met > 4 AEs	2
Aantal AEs per reactie classificatie	
A_onderste luchtwegen	0
B1_bovenste luchtwegen_mild	11
B2_bovenste luchtwegen_ernstig	1
C_cardiovasculair_bleek_tachyc	0
D1_Huid slijmvliesen_mild matig	39
D2_Huid slijmvliesen_ernstig	1
E1_GI_mild matig	11
E2_GI_ernstig	0
F_neurologisch_mild matig	2

In totaal zijn er 84 ongewenste voorvallen (AE) beschreven, waarvan er 55 beschreven zijn als een mogelijke allergische reactie, waarbij ook niet-acuut optredende symptomen zoals opvlamming van eczeem als potentiële reacties geduid zijn. Van deze 55 zijn 43 allergische reacties opgetreden gerelateerd aan het allergeen waarmee de OIT wordt uitgevoerd, zie tabel 2 voor onderverdeling per allergeen. De overige 12 allergische reacties zijn te relateren aan blootstelling aan een ander allergeen dan waarvoor het kind OIT krijgt, beschreven als een reactie op cashew of pijnboompit (pesto), sesam, vis, garnalen/mosselen, walnoot, andere noten, soja, boompollen of onbekend.

Er zijn in totaal 9 patiënten geïdentificeerd met één AE, 22 patiënten waarbij 2-4 AEs zijn opgetreden en 2 patiënten waarbij > 4 AEs zijn opgetreden. De lijst met AEs per patiënt inclusief beschrijving is bijgevoegd in de bijlage.

De 55 AEs die allergisch van aard zijn kunnen als volgt worden beschreven:

Er zijn 22 milde klachten van de huid of de slijmvliezen. Het grootste deel betreft lokale zwelling van een lip of lokale urticaria in het gelaat of enkele urticaria verspreid over het lichaam. Het grootste deel van deze klachten trad op tijdens het opdoseran op de afdeling, of tijdens de opdoseerfase thuis. Enkele kinderen kregen een reactie na enkele maanden probleemloze toediening van de onderhoudsdosis zonder klachten. In deze gevallen was er telkens sprake van een milde virale infectie, waarvoor geen indicatie was om de dosering te halveren. In deze situatie werd dan alsnog de dagelijkse dosis gehalveerd tot herstel was opgetreden. Daarna kon telkens zonder problemen thuis weer worden opgeklommen naar de onderhoudsdosering.

Bij zes kinderen was er sprake van een toename van eczeem, waarvan het lastig is om te duiden of dit komt door de OIT of het normale beloop van het eczeem. Bij de meeste kinderen is het gelukt om dat eczeem met steroidzalven weer voldoende tot rust te laten komen. Er is één kind gestopt met OIT vanwege deze bijwerking.

Negen maal was er sprake van gastro-intestinale klachten kort na OIT toediening. Dit betrof meestal 1x spugen en/of buikpijn. Bij 1 kind namen de gastro-intestinale klachten in de eerste 2 opbouw weken alleen maar toe, ondanks verlagen de dosis en het vooraf toedienen van antihistaminica. Hierop is in overleg met ouders de therapie gestaakt.

Een andere bijwerking betrof bij 2 kinderen milde rinitis/conjunctivitis klachten en 1 kind die naast een reactie van de huid ook de volgende dag nog wat slomer en sneller boos was (gescoord als neurologische bijwerking).

Deze reacties zijn op deze manier ook terug te zien in de verdeling per risico classificatie, waarvan er voor 1 AE meerdere classificaties kunnen worden gescoord.

Ouders hebben thuis regelmatig het halveerschema gehanteerd bij ziekte, vaak na kort overleg met het studieteam. Tijdens deze periodes van ziekte met een wat ernstiger beloop, hebben kinderen geen enkele maal een allergische reactie gekregen.

3. Effectiviteit

In totaal zijn er tot 01/02/2021 16 patiënten die 4 weken na het voltooien van 1 jaar OIT een provocatie hebben ondergaan voor kippenei, pinda of cashewnoot. Geen van deze 16 patiënten heeft een allergische reactie gehad tijdens de provocatie met de conclusie dat zij tolerant zijn voor het betreffende allergeen. Deze patiënten hebben het advies gekregen om een normale portie van het betreffende voedsel minimaal 1x per week te blijven gebruiken. Verder worden deze kinderen telefonisch vervolgd over een periode van 5 jaar.