



## Veiligheidsrapportage

Maart 2020

### **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

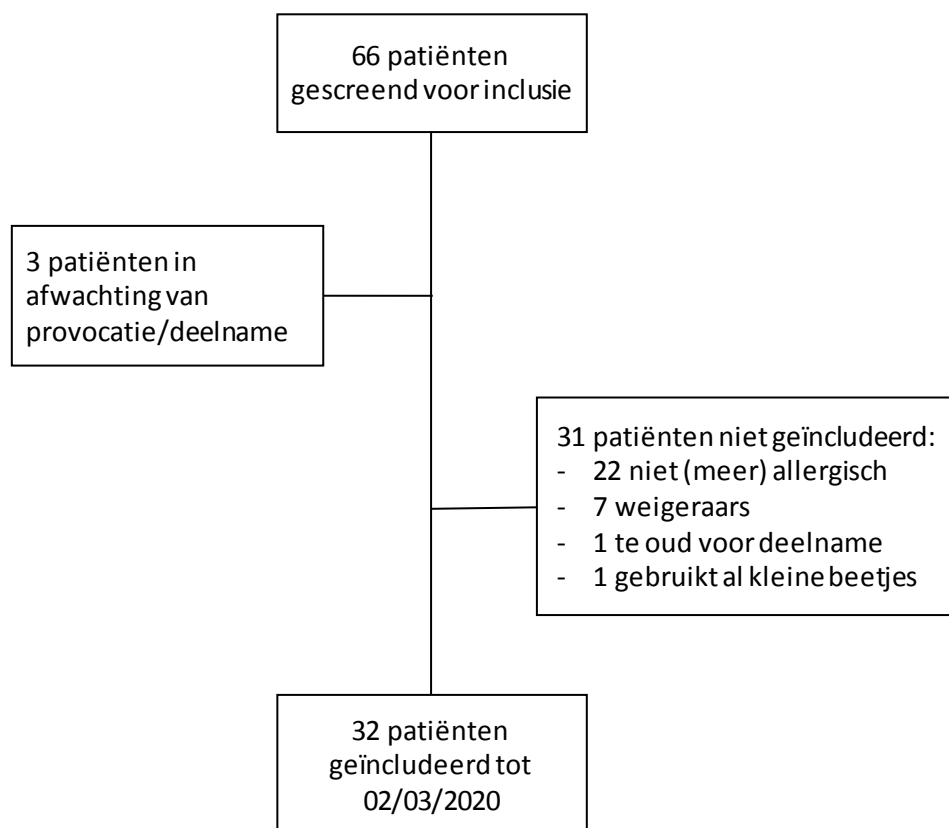
**TABLE OF CONTENTS**

1.	Beschrijving inclusies tot 02/03/2020 en baseline karakteristieken.....	3
2.	(Ernstige ) ongewenste voorvallen.....	4
3.	Haalbaarheid en therapietrouw .....	7

## 1. Beschrijving inclusies tot 02/03/2020 en baseline karakteristieken

Tot 02/03/2020 zijn er in totaal 32 patiënten geïnccludeerd in de ORKA studie (Figuur 1). Om tot dit aantal te komen zijn er 66 patiënten gescreend, waarvan er nog 3 in afwachting zijn van een provocatie of van start deelname. Van deze 66 patiënten zijn er 22 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 32 geïnccludeerde patiënten zitten er totaal 25 in de onderhoudsfase en hebben al 6 patiënten de controle visite van 6 maand na start onderhoud gehad. Op 02/03/2020 zitten er nog 7 patiënten in de opbouwfase. Opbouw via een rush-schema wordt toegepast bij 3 patiënten met een lage drempelwaarde voor cashewnoot. Bij 1 patiënt is dit afgerond.



Figuur 1 Flowchart gescreende patiënten en inclusies van de ORKA studie tot 02/03/2020.

Van de 32 geïnccludeerde patiënten is de helft man en de helft vrouw (Tabel 1). De gemiddelde leeftijd op inclusie (datum tekenen Informed Consent) is 15.1 maanden. De meeste kinderen (90.6%) hebben constitutioneel eczeem in de voorgeschiedenis. In totaal zijn er 12 kinderen die OIT krijgen voor pinda, 9 voor kippenei, 2 voor hazelnoot en 9 voor cashewnoot.

Tabel 1 Baseline karakteristieken van de geïncludeerde patiënten tot 02/03/2020

Variabelen	Patiënten (n=32)
<b>Geslacht, n (%)</b>	
Man	16 (50%)
Vrouw	16 (50%)
<b>Leeftijd, maanden</b>	15.1 ± 5.3
<b>Constitutioneel eczeem in VG, n (%)</b>	
Nee	3 (9.4%)
Ja	29 (90.6%)
<b>Allergientype provocatie OIT, n (%)</b>	
Pinda	12 (37.5%)
Kippenei	9 (28.1%)
Hazelnoot	2 (6.3%)
Cashewnoot	9 (28.1%)
<b>Drempelwaarde objectief, n (%)</b>	
Stap 3 (0.010 g)	2 (6.3%)
Stap 5 (0.1 g)	2 (6.3%)
Stap 6 (0.3 g)	9 (28.1%)
Stap 7 (1 g)	9 (28.1%)
Stap 8 (3 g)	10 (31.3%)

Data zijn means ± SD of n (%), n=32.

## 2. (Ernstige ) ongewenste voorvallen

In de studie periode tot 02/03/2020 heeft er zich bij geen van de 32 geïncludeerde patiënten een ernstig ongewenst voorval voorgedaan (0 Serious Adverse Events (SAEs), Tabel 2).

In totaal zijn er 45 ongewenste voorvallen beschreven, waarvan 27 als allergische reactie gescoord kunnen worden en de rest van de voorvallen uiteenlopen van blauwe plekken door hoofdbonken tot een bovenste luchtweginfectie.

Van de AEs zijn er 27 beschreven als een mogelijke allergische reactie, waarbij ook niet-acuut optredende symptomen zoals opvlamming van eczeem als potentiële reacties geduid zijn. Van deze 27 zijn 21 allergische reacties opgetreden gerelateerd aan het allergeen waarmee de OIT wordt uitgevoerd. De overige 6 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), garnalen/mosselen, walnoot (2x), soja of onbekend.

Tabel 2 Overzicht van het aantal (n) (ernstig) ongewenste voorvallen ((s)AEs) van de geïncludeerde patiënten tot 02/03/2020

Type (s)AEs	Aantal (n)
<b>Aantal SAEs</b>	0
<b>Aantal AEs</b>	45
<b>Aantal AEs allergisch van aard</b>	27
<b>Aantal AEs OIT gerelateerd</b>	21
Pinda	9
Kippenei	7
Hazelnoot	2
Cashewnoot	3
<b>Aantal patiënten met een AE</b>	21
<b>Aantal patiënten met &gt; 1 AE</b>	13
<b>Aantal AEs per reactie classificatie</b>	
A_onderste luchtwegen	0
B1_bovenste luchtwegen_mild	4
B2_bovenste luchtwegen_ernstig	1
C_cardiovasculair_bleek_tachyc	0
D1_Huid slijmvliezen_mild matig	22
D2_Huid slijmvliezen_ernstig	0
E1_GI_mild matig	2
E2_GI_ernstig	0
F_neurologisch_mild matig	1

De AEs die gerelateerd zijn aan de OIT kunnen worden onderverdeeld per allergen, zie tabel 2. Er zijn in totaal 21 patiënten geïdentificeerd met een AE waarvan 13 patiënten meer dan 1 AE hebben. Het exacte aantal AEs per patiënt is beschreven in Tabel 3. Tijdens de DSMB vergadering is er de mogelijkheid alle AEs per patiënt te zien en te bespreken.

De 27 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 opdoserend 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 2 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. Tot heden is het telkens gelukt om dat eczeem met steroidzalfen weer voldoende tot rust te laten komen. Er zijn nog geen kinderen die met OIT gestopt zijn vanwege deze (of andere) bijwerkingen.

Tabel 3 Overzicht van het aantal (#) ongewenste voorvallen (AEs) per patiënt tot 02/03/2020

Patiëntnummer	Aantal (n)
110001	1
110002	2
110003	1
110004	3
110005	2
110007	1
110009	1
110011	3
110012	2
110014	1
110015	6
110016	3
110017	2
110018	1
110019	3
110020	1
110023	2
110024	4
110026	3
110028	2
110030	1

Een andere bijwerking betrof bij 2 kinderen milde rinitis/conjunctivitis klachten, bij 2 kinderen een kortdurende episode met spugen 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. Haalbaarheid en therapietrouw**

Tijdens de eerste fase van inclusie heeft een wetenschapsstudent een aantal ouders geïnterviewd nadat ze minimaal 6 weken bezig waren met de interventie. Ouders vonden de orale immunotherapie over het algemeen haalbaar en goed uitvoerbaar in de thuissituatie, ondanks de frequente ziekenhuisbezoeken. Zij maken zich daarnaast weinig zorgen over de bijwerkingen. Deze positieve beoordeling lijkt samen te hangen met een grote motivatie van ouders om hun kind een kans op genezing te bieden. Dit zien we ook terug in de feedback van de verpleegkundigen na instructie van de ouders over de opbouw van de OIT en de inschatting van de dagelijkse toediening.

Ook wordt de MediSafe app in veel gevallen goed bijgehouden en kan worden afgeleid dat de OIT in de meeste gevallen dagelijks wordt gegeven met af en toe een uitzondering door “vergeten” of ziekte.