

Forord

I sin avhandling *High-dose oral immunotherapy in children with anaphylaxis to peanut* har Tonje Reier-Nilsen og medarbeidere undersøkt om allergivaksinering med en høy vedlikeholdsdose er gjennomførbar og har effekt hos barn med livstruende peanøttallergi. Avhandlingen utgår fra den 4-årige “Take away food allergy: Inducing tolerance in children allergic to peanut trial” (TAKE-AWAY-studien), som undersøker om allergivaksinering med daglig inntak av små og deretter økende mengde peanøtter kan kurere peanøttallergi. TAKE-AWAY-studien er utført ved Barneklubben på Oslo Universitetssykehus og i regi av Oslo Research group for Asthma and Allergy in Children; the Lung and Environment (ORAACLE) og Universitetet i Oslo. TAKE-AWAY-studien inkluderer 57 barn som ble randomisert til behandling, og 20 til observasjon. Det første barnet ble inkludert i februar 2011 og studien forventes ferdigstilt høsten 2020. Immunologiske undersøkelser, livskvalitetsskjema kostprovokasjon ble gjennomført ved inklusjon og etter to års behandling.

Det rettes stor takk for økonomisk støtte til gjennomføring av prosjektet mottatt fra Extrastiftelsen for Helse og Rehabilitering, Klosterstiftelsen, Norges Astma- og Allergiforbund og Helse Sør-Øst. Medforfattere og andre bidragsytere fortjener også en stor takk, for ikke å glemme uvurderlige hovedveileder Geir Håland, og medveiledere Karin Cecilie Lødrup Carlsen og Kai-Håkon Carlsen. Aller største takk fortjener imidlertid deltakende barn og deres familier. Mest betydelige støtte for gjennomføring av prosjektet, har til sist vært min mann, Frode Reier-Nilsen, og våre barn Frida, Erik, Tuva og Martin – for sin grenseløse tålmodighet og kjærlighet.

Sammendrag

Peanøttallergi er den vanligste årsaken til livstruende allergiske reaksjoner. Konstant frykt for uforvarende inntak av peanøtter, reduserer livskvaliteten både hos de som er rammet, og deres familier. Allergivaksinering ved gradvis tilvenning til det man er allergisk mot, benyttes i behandling for blant annet pollen- og dyrehårsallergi.

I studien "Take-away food allergy; Inducing tolerance in children with peanut allergy" (TAKE-AWAY), undersøkes det om allergivaksinering kan kurere livstruende peanøttallergi. Denne avhandlingen vurderer om en to-årig allergivaksinering med en høy vedlikeholdsdose er gjennomførbar og har effekt hos barn med alvorlig peanøttallergi.

TAKE-AWAY-studien er designet som en prospektiv, åpen, randomisert, kontrollert studie, hvor 57 barn med livstruende peanøttallergi ble randomisert til 4-års høydose allergivaksinering, og 20 observasjon. Pasientintervju, livskvalitetsvurdering, immunologiske tester inkludert IgE-analyser, prikktester, basofil aktiveringstest, konjunktival provokasjonstest - og i tillegg lungefunksjon, ble gjennomført ved inklusjon, etter 3 måneder, 1 år og 2 år. En dobbeltblind kostprovokasjon ble gjennomført ved inklusjon for å vurdere alvorlighetsgrad av peanøttallergi samt reaksjonsterskel (mengde peanøtter spist før positiv kostprovokasjon). En åpen kostprovokasjon ble gjennomført etter to år for å vurdere biologisk effekt. Pasientens egen opplevelse av behandlingen ble vurdert etter 1 og 2 år.

Allergivaksineringen var gjennomførbar for 3/4 av barna, men kun hvert femte barn nådde ønsket maksimum vedlikeholdsdose (MVH) på 25 peanøtter daglig. Avsmak for peanøtter var hovedgrunnen til at MVH ikke ble nådd, mens bivirkninger var hovedgrunnen til avbrutt behandling.

Bivirkninger ble rapportert oftere enn ved hver åttende dose, og omfattet hovedsakelig munnekløe og magesmerter. Hvert femte barn fikk alvorlig allergisk reaksjon på grunn av behandlingen.

Etter to års behandling tålte nesten alle deltagerne 38 peanøtter, mot 1/75 peanøtt som de gjennomsnittlig tålte før behandling. Effekten var uavhengig av den daglige vedlikeholdsdosen som varierte fra 1.5 til 25 peanøtter.

Behandlingen hadde ikke effekt på barnas livskvalitet, selv om foreldrene mente at barnas livskvalitet ble forbedret. I avhandlingen rapporteres at allergivaksinering med peanøtter er gjennomførbart hos de fleste barn med livstruende peanøttallergi, men et høyt antall alvorlige bivirkninger reiser spørsmål ved om høydose allergivaksinering er sikkert for denne gruppen. Foreldrene syntes også å overestimere forbedringen av barnas livskvalitet, noe som bør tas i betraktning dersom slik behandling skal tilbys.

Bakgrunn for prosjektet

Peanøttallergi er vanlig (1), og hovedårsaken til livstruende allergiske reaksjoner hos barn (2).

Den eneste behandlingen tilgjengelig er å unngå peanøtter, inkludert bruk av selvutløsende adrenalinsprøyte dersom uhellet skulle være ute. Uhellsmessig eksponering er likevel ikke uvanlig (3), og kan være etterfulgt av en livstruende allergisk reaksjon. Dette resulterer i konstant frykt for eventuell uhellsmessig eksponering, med påfølgende sosiale restriksjoner og sammen resulterer dette i redusert livskvalitet hos både pasienten og dens familie (4-6).

Når diagnosen matvareallergi stilles, baseres dette på en overbevisende sykehistorie som støttes av positive sensibiliseringstester. For at sykehistorien skal være overbevisende, må den inneholde at en objektiv allergisk reaksjon følger etter hver eneste eksponering av et mistenkt allergen, med et kort tidsintervall. Understøttende tester er vanligvis prikktest (PT) og/eller positiv specifik immunoglobulin E (s-IgE). I enkelte tilfeller hvor det fortsatt er usikkerhet om diagnosen, er kostprovokasjon (KP), og mest foretrukket en dobbelt-blind plasebo kontrollert KP (DBPKKP), som er ansett som gullstandard.

I tillegg til å diagnostisere matvareallergi, kan en KP gjøre det mulig å finne reaksjonsterskelen, definert som den mengde allergen som skal til for å utløse en allergisk reaksjon (7). Å kjenne til reaksjonsterskelen er nødvendig for å avgjøre om en pasient er egnet for oral immunterapi (OIT), men også for å kunne gi råd i for pasientens praktiske håndtering av sin allergi. Siden KP er kostbar og innebærer risiko for systemiske allergiske reaksjoner, har s-IgE for peanøtt og peanøttkomponenten Ara h 2, PT for peanøtt og basofil aktivering blitt vurdert for sin evne til å predikere reaksjonsterskel (8, 9). Tidligere publiserte studier har rapportert en assosiasjon mellom reaksjonsterskel og PT for peanøtt, s-IgE for peanøtt, s-IgE for Ara h 2 and basofil aktivering i noen (8, 9), men ikke alle studier (10). Disse studiene inkluderer imidlertid en heterogen gruppe av barn med peanøttallergi og ser ikke utelukkende på en subgruppe med høy følsomhet for peanøtter og verifisert livstruende peanøttallergi, som

er de barn som er forventet å ha størst utbytte av en suksessrik behandling (11-13). Årsaken til det, er at barn med alvorlig peanøttallergi ofte utelukkes fra slike studier, siden den initiale KP i studiene innebærer en risiko for alvorlige allergiske reaksjoner (14).

Tidligere publiserte peanøtt OIT-studier utført på peanøttallergikere av varierende alvorlighetsgrad har vist lovende resultater for desensibilisering med en akseptabel sikkerhetsprofil (13, 15-20). Med desensibilisering menes økning av reaksjonsterskel mens man er under OIT. Desensibilisering er ansett som det første skritt til å oppnå vedvarende toleranse, altså det å ikke utvikle allergisk reaksjon etter at behandlingen er avsluttet. Det er usikkert om de lovende resultatene for desensibilisering og sikkerhet er overførbare til en subgruppe av barn med livstruende peanøttallergi.

Effekten av en behandling bør måles i både biologisk og pasient-reapportert effekt (PRE) (21). Pasientrapportert effekt måles oftest ved standardiserte spørreskjema om livskvalitet, men også en-dimensjonale vurderinger av behandlingsbyrde kan benyttes. Tidligere studier har vist at livskvaliteten bedres hos barn som har gjennomgått peanøtt OIT (17, 22-27). Disse studiene har imidlertid basert seg på foreldrenes proxy-rapporter av hvordan de opplever barnas livskvalitet, og ikke på barnas egen-rapporter (17, 22-25). Kun én studie inkluderte barnas egen-rapport av egen livskvalitet, men denne studien hadde ingen kontrollgruppe (26). Det finnes også lite informasjon om en-dimensjonale rapporter av hvordan pasienten oppfattet behandlingsbyrden.

Det overordnede målet med denne avhandlingen var å avgjøre om to års OIT er gjennomfør og har effekt hos barn med alvorlig peanøttallergi.

De spesifikke forskningsmålene var:

1. Å identifisere grunnleggende kliniske eller immunologiske egenskaper som forutsier muligheten for å bli inkludert i en peanøtt-OIT og å fullføre en oppdoseringsfase.

2. Å avgjøre om det er mulig å oppnå en høy vedlikeholdsdose i peanøtt-OIT og å identifisere faktorer som er forbundet med å dette.
3. Å identifisere pasientens behandlingsbyrde av peanøtt-OIT.
4. Å avgjøre effekten av 2 års OIT målt i desensibilisering og PRE.

Metode

Denne avhandlingen rapporterer resultater fra den pågående 4-årige peanøtt-OIT studien «Take away food allergy: Inducing tolerance in children allergic to peanut» (TAKE-AWAY). TAKE-AWAY-studien er en prospektiv, åpen, randomisert, kontrollert studie med det overordnede målet å vurdere vedvarende toleranse målt ett år etter at 4 års OIT av barn med primær peanøttallergi er avsluttet. Studien består av fire faser: en screeningfase (tre dager med undersøkelser for å vurdere inkluderbarhet); en oppdoseringsfase (50-78 uker); en vedlikeholdsfase (36 måneder) og en oppfølgingsfase etter avsluttet vedlikeholdsbehandling (12 måneder). Resultatene som rapporteres i denne avhandlingen spenner seg fra screeningen og inntil to års OIT (ett års vedlikeholdsbehandling). Resultatene ble kategorisert i tre tidspunkter: screening (Y_0); ett års OIT (avsluttet oppdoseringsfase) (Y_1) og to års OIT (ett års vedlikeholdsbehandling) (Y_2).

Ved Y_0 gjennomgikk 100 5-15 år gamle barn med en sykehistorie inneholdende systemisk allergisk reaksjon på peanøtter og/eller sensibilisering for peanøtter ($PT \geq 3$ mm eller s-IgE $\geq 0,35$ kUA/L) en DBPKKP med avfettet peanøttmel. Før DBPKKP gjennomgikk pasientene en generell klinisk undersøkelse, et strukturert intervju, fylte ut standardiserte spørreskjemaer for livskvalitet (Pediatric Quality of Life Inventory Version 4.0 inkludert barnas egenrapport og foreldrenes proxy-rapport (28, 29) og Food Allergy Quality of Life – Parent Burden (30, 31)), PT (32), lungefunksjonsmålinger (spirometri med reversibilitetstesting) (33), serologisk immunologisk vurdering (IgE, IgG og IgG4), basofil aktiveringstest (BAT) og konjunktival allergen provokasjonstest (KAPT) (34). Internasjonale standarder ble brukt til å definere anafylaksi (35, 36) og til å kategorisere allergiske reaksjoner som oppstod under KP (37-39). Oppdoseringsprotokollen til barna som ble randomisert til OIT bestod av en fast oppstartsdose etterfulgt av oppdosering hver annen uke opp til den predefinerte maksimale vedlikeholdsdosen (MVH) på 5000 mg peanøttprotein eller den individuelle

vedlikeholdsdosen (IVH). Bivirkninger ble registrert og kategorisert etter de involverte organer samt klassifisert i subjektiv eller mild objektiv, moderat eller alvorlig inkludert anafylaksi, i tråd med modifiserte Bocks kriterier (37-39). En åpen KP ble utført ved Y_2 for å bestemme oppnådd desensibiliseringsterskel. Livskvalitetsundersøkelsene samt alle testene fra screening, ble gjentatt på alle barn som fortsatt var med i studien ved Y_1 og Y_2 . Kun barn som gjennomgikk OIT ble bedt om å fylle ut en visuell analog skala (VAS) for behandlingsbyrde ved Y_1 og Y_2 . VAS-skåren ble i avhandlingen rapportert som gjennomsnittlig VAS-skår fra hver av de tre områdene: gastro-intestinale bivirkninger, smak/mengde peanøtter og tid brukt på OIT.

Resultater

Av alle barn som ble henvist til screening (n = 213), kunne 36,2 % (n = 77) bli inkludert i TAKE-AWAY-studien. Bekymring for bivirkninger ble rapportert av 46.5 % som hovedårsaken til å avslå deltakelse, mens 17.4 % ble ekskludert som følge av ekskluderingskriteriene. Ved DBPKKP gjennomført under screening ble fire barn ekskludert fra deltakelse siden de ikke hadde noen allergiske reaksjoner, mens 96 barn (19 i tillegg til de 77 som ble inkludert i TAKE-AWAY) hadde en positiv DBPKKP og reagerte med anafylaksi med objektive symptomer fra minst to organsystemer. En reaksjonsterskel ≤ 3 mg peanøttprotein forhindret inklusjon til TAKE-AWAY hos 19 barn. De 77 (median (rekkevidde)) 9.6 (5.1, 15.2) år gamle inkluderte barna ble randomisert til OIT (n = 57) eller kun observasjon (kontroller) (n = 20). Alle 77 hadde primær sensibilisering for peanøtter med en s-IgE for Ara h 2 av geometrisk gjennomsnittlig verdi (min, maks) 40.6 (27.5, 60.3) kUA/L og 81.2 % av dem hadde en sykehistorie inneholdende anafylaksi for peanøtter. Hos 71.4 % av de 77 inkluderte barna hadde foreldrene en samlet årlig inntekt på over 850.000 kroner, og 84.4 % av mødrene og 75.3 % av fedrene hadde et utdannelsesnivå på minst tre år med høyskole/universitet.

Basofil aktivering (CD63+ basofile ≥ 15 %), peanøtt PT og peanøtt s-IgE/totalt IgE var signifikant assosiert med reaktivitetsterskel og laveste dose som utløste mildt objektivt allergisymptom (LDOAS) (alle p < 0.04). Basofil aktivering var den testen som best kunne forutsi lav reaksjonsterskel (< 3 mg peanøttprotein), med en optimal cut-off på 75.8 % som resulterte i en 93.5 % negativ og en 36.8 % positiv prediktiv verdi.

Etter endt OIT-oppdoseringsfase hadde 21.1 % (n = 12) av barna nådd en MVH på 5000 mg peanøttprotein, mens 54.4 % nådde den lavere IVH og 24.5 % avbrøt behandlingen.

Hovedårsaken til at barna ikke nådde MVH var avsmak for peanøtter rapportert av 66.7 % (n = 28 IVH og 2 avbrutt behandling), etterfulgt av bivirkninger rapportert av 26.7 % (n = 3 IVH

og 9 avbrutt behandling) og sosiale årsaker rapportert av 6.7 % ($n = 3$ avbrutt behandling (to fant behandlingen for tidkrevende, mens en avbrøt på grunn av familieårsaker). Sammenliknet med de 78.9 % av barna som ikke nådde MVH, var de barna som nådde MVH signifikant eldre, hadde en signifikant lavere s-IgE for peanøtt og Ara h 2, en signifikant lavere peanøt s-IgE/totalt IgE, og en signifikant høyere peanøtt s-IgG₄/s-IgE. I både bivariat og multivariat regresjonsanalyse var peanøtt s-IgG₄/s-IgE den eneste identifiserte faktoren som var signifikant assosiert med å nå MVH.

Milde OIT-relaterte bivirkninger ble rapportert i 13.9 % av OIT-dosene, mens moderate bivirkninger ble rapportert i 0.6 % og anafylaksi i 0.03 % av totalt antall bivirkninger som tilsvarte at 19.3 % av barna opplevde anafylaksi som bivirkning. Bivirkningene var hovedsakelig relatert til fordøyelsessystemet (GI) (86 %), forekom oftest i de to første dagene i hver oppdosingsperiode ($p = 0.001$), så vel som i det første doseintervallet (1-65 mg peanøttprotein) sammenliknet med det andre (66-800 mg) og det tredje (801-5000 mg peanøttprotein) doseintervallet (total $p = 0.03$).

Den VAS-rapporterte behandlingsbyrden ble signifikant redusert fra Y_1 til Y_2 for GI-relaterte bivirkninger fra (gjennomsnitt (95 % konfidensintervall (KI))) 2.6 (1.9, 3.3) til 1.4 (1.0, 1.8) ($p = 0.001$) og for smak/mengde-området fra 6.5 (5.5, 7.3) til 5.3 (4.3, 6.3) ($p = 0.02$)).

Byrden av tiden brukt på behandling var lik ved Y_1 og Y_2 fra (2.9 (2.1, 3.7) til 2.2 (1.5, 2.9) ($p = 0.06$)).

Ved Y_2 ble KP gjennomført av 37 av de 39 barna som fortsatt deltok i OIT, og viste at 35/37 av disse barna hadde en desensibiliseringsterskel på ≥ 7500 mg peanøttprotein. Dette resultatet var uavhengig av vedlikeholdsdosen de stod på, som varierte fra 350 til 5000 mg med en gjennomsnittlig (standarddeviasjon) dose på 3322 (1376) mg peanøttprotein.

Barna som gjennomgikk OIT hadde en egenrapportert livskvalitet som forbedret seg fra Y_0 til Y_2 med en gjennomsnittlig endring (95 % KI) på 4.4 (0.5, 8.3), hvilket var halvparten av det

som ble rapportert i foreldrenes proxy-rapporter med 9.3 (4.3, 14.3) (begge $p < 0.0001$)).

Kontroll-barn og -foreldre rapporterte ingen signifikant forbedring. I motsetning til barnas egenrapporte livskvalitet, ble den to ganger større gjennomsnittlige endringen (95% KI) på

9.3 (4.3, 14.3)) av barnas livskvalitet rapportert av foreldrene i deres proxy-rapporter,

signifikant forskjellig fra kontroll-gruppen (0.4 (-7.1, 8.0)) ($p = 0.02$). Hverken

behandlingsbyrden, desensibiliseringsnivå, vedlikeholdsdose eller bivirkninger var signifikant

assosiert med endring i livskvalitet.

Resultatvurdering

I en homogen populasjon av barn med sterk sensibilisering for peanøtter, avsto en stor andel deltakelse før screening. Bekymring for bivirkninger relatert til KP og OIT ble rapportert som hovedgrunnen for ikke å ville delta. Videre kan informasjon om en tidkrevende og trolig utfordrende behandling gitt til mulige deltakere før inklusjon ha påvirket studierepopulasjonen i retning av mer dedikerte og ressursrike foreldre og barn.

De signifikante assosiasjonene mellom reaktivitetsterskel og basofil aktivering, peanøtt PT og s-IgE for Ara h 2, samsvarer med funn fra tidligere studier (8, 9, 40). At basofil aktivering ble den faktor som best kunne forutsi lav reaksjonsterskel og dermed muligheten til inklusjon i OIT kan forklares ved at BAT er et "in vitro KP" som kan gi assosiasjoner over et bredere spekter av basofil reaksjon som ikke er begrenset av å måtte stoppe provokasjonen ved en positiv KP (41).

Oppdoseringsfasen ble fullført av 75.5 % (n = 43) av OIT-barna, mens 21,1 % nådde MVH. Avsmak for peanøtter var hovedårsaken til ikke å oppnå MVH. Det er lite informasjon om peaanøtt-avsmak i tidligere studier (16), noe som kan forklares ved at MVH er høyere i TAKE-AWAY enn i de fleste andre OIT-studier. Valget av en såpass høy MVH ble basert på tidligere studier av subkutan immunterapi for inhalasjonsallergier og allergi mot veps og bi, som viser en assosiasjon mellom vedlikeholdsdose og vedvarende toleranse (42, 43). Til tross for en høy predefinert MVH, nådde 73.7 % en vedlikeholdsdose på minst 300 mg peanøttprotein, i tråd med 63.6 % til 86.9 % rapportert i andre peanøtt OIT-studier (13, 15-18, 44-46). Det at ingen grunnleggende kliniske eller immunologiske egenskaper var signifikant assosiert med å nå MVH, kan forklares ved at avsmak for peanøtter som hovedårsaken til ikke å nå MVH er et ikke-biologisk funn.

Prevalensen på 13.9 % av milde GI-relaterte bivirkninger er i tråd med tidligere peanøtt OIT-studier (17, 47). Imidlertid var de 19.3 % anafylaktiske OIT-relaterte reaksjonene under

oppdoseringsfasen i TAKE-AWAY høyere enn i de fleste tidligere sammenliknbare peanøtt OIT-studier (16, 17, 46), men i tråd med den nylig publiserte AR101 peanøtt OIT-studien (48). I AR101-studien rapporterte 14 % av de 372 OIT-barna minst 76 anafylaktiske hendelser, hvilket er en høyere frekvens av anafylaktiske hendelser per OIT-dose sammenlignet med barna i TAKE-AWAY. Dermed kan en høy andel av anafylaktiske hendelser både skyldes en populasjon med alvorlig peanøttallergiallergi, og ikke bare en høy MVH, siden AR101-studien hadde en vedlikeholdsdose på 300 mg peanøttprotein. Disse observasjonene reiser spørsmål om sikkerheten ved gjennomføring av OIT hos en gruppe med alvorlig peanøttallergi.

Desensibiliseringsnivået etter to års OIT var uavhengig av vedlikeholdsdosen, hvilket samsvarer med en nylig publisert studie (49). Den forbedrede livskvaliteten foreldrene rapporterte hos sine barn etter OIT samsvarer med andre peanøtt OIT-studier som hovedsakelig baseres på slike foreldrebaserte proxy-rapporter (17, 22-25). Foreldrene rapporterte dobbelt så stor forbedring i barnas livskvalitet som barna selv. Dette resulterte i at foreldrene, men ikke barna selv, rapporterte at OIT forbedret livskvaliteten hos barna. Forskjellen i denne rapporteringen av barnas livskvalitet fra foreldre og barn, kan delvis reflektere foreldrenes egen forbedring i livskvalitet.

Konklusjon

Denne avhandlingen gir viktig innsikt i om høydose-OIT er gjennomførbart og har effekt hos en homogen populasjon av barn med anafylaksi for peanøtter. Ingen kliniske eller immunologiske markører var tilstrekkelig assosiert med reaksjonsterskel, som er nødvendig for å definere inkluderbarhet til OIT, i en slik grad at de kunne erstatte KP. Ingen markører kunne heller ikke forutsi muligheten til å fullføre oppdoseringsfasen.

Selv om flertallet av barna fullførte oppdosering og nådde en vedlikeholdsdose, var høydose OIT bare mulig for en liten andel. Avsmak for peanøtter var hovedgrunnen til at MVH ikke ble nådd, etterfulgt av bivirkninger.

Milde bivirkninger samsvarte i antall og karakter med tidligere peanøtt OIT-studier, men andelen av OIT-relaterte anafylaksier var høyere i denne studiepopulasjonen, bestående av barn med anafylaksi for peanøtter med sterkere sensibilisering for peanøtter enn tidligere publiserte peanøtt OIT-studier.

Den rapporterte forskjellen mellom foreldrenes og barnas oppfatning av barnas livskvalitet antyder at foreldrene kan overvurdere effekten av OIT. Det kan derfor være mer hensiktsmessig å bruke barnas egenrapportert snarere enn foreldrenes proxy-rapportert når man vurderer pasientrapportert effekt av OIT.

Referanser

1. Venter C, Hasan Arshad S, Grundy J, Pereira B, Bernie Clayton C, Voigt K, et al. Time trends in the prevalence of peanut allergy: three cohorts of children from the same geographical location in the UK. *Allergy*. 2010;65(1):103-8.
2. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:191-3.
3. Yu JW, Kagan R, Verreault N, Nicolas N, Joseph L, St Pierre Y, et al. Accidental ingestions in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(2):466-72.
4. Avery NJ, King RM, Knight S, Hourihane JO. Assessment of quality of life in children with peanut allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2003;14(5):378-82.
5. Flokstra-de Blok BM, Dubois AE, Vlieg-Boerstra BJ, Oude Elberink JN, Raat H, DunnGalvin A, et al. Health-related quality of life of food allergic patients: comparison with the general population and other diseases. *Allergy*. 2010;65(2):238-44.
6. Primeau MN, Kagan R, Joseph L, Lim H, Dufresne C, Duffy C, et al. The psychological burden of peanut allergy as perceived by adults with peanut allergy and the parents of peanut-allergic children. *Clin Exp Allergy*. 2000;30(8):1135-43.
7. Taylor SL, Hefle SL, Bindslev-Jensen C, Atkins FM, Andre C, Bruijnzeel-Koomen C, et al. A consensus protocol for the determination of the threshold doses for allergenic foods: how much is too much? *Clin Exp Allergy*. 2004;34(5):689-95.
8. Blumchen K, Beder A, Beschorner J, Ahrens F, Gruebl A, Hamelmann E, et al. Modified oral food challenge used with sensitization biomarkers provides more real-life clinical thresholds for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(2):390-8.
9. Eller E, Bindslev-Jensen C. Clinical value of component-resolved diagnostics in peanut-allergic patients. *Allergy*. 2013;68(2):190-4.
10. Glaumann S, Nopp A, Johansson SG, Borres MP, Nilsson C. Oral peanut challenge identifies an allergy but the peanut allergen threshold sensitivity is not reproducible. *PloS one*. 2013;8(1):e53465.
11. Anagnostou K, Clark A, King Y, Islam S, Deighton J, Ewan P. Efficacy and safety of high-dose peanut oral immunotherapy with factors predicting outcome. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(9):1273-81.
12. Clark AT, Islam S, King Y, Deighton J, Anagnostou K, Ewan PW. Successful oral tolerance induction in severe peanut allergy. *Allergy*. 2009;64(8):1218-20.
13. Varshney P, Jones SM, Scurlock AM, Perry TT, Kemper A, Steele P, et al. A randomized controlled study of peanut oral immunotherapy: clinical desensitization and modulation of the allergic response. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(3):654-60.
14. Bindslev-Jensen C, Briggs D, Osterballe M. Can we determine a threshold level for allergenic foods by statistical analysis of published data in the literature? *Allergy*. 2002;57(8):741-6.
15. Vickery BP, Scurlock AM, Kulis M, Steele PH, Kamilaris J, Berglund JP, et al. Sustained unresponsiveness to peanut in subjects who have completed peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):468-75.
16. Blumchen K, Ulbricht H, Staden U, Dobberstein K, Beschorner J, de Oliveira LC, et al. Oral peanut immunotherapy in children with peanut anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(1):83-91 e1.
17. Anagnostou K, Islam S, King Y, Foley L, Pasea L, Bond S, et al. Assessing the efficacy of oral immunotherapy for the desensitisation of peanut allergy in children (STOP II): a phase 2 randomised controlled trial. *Lancet*. 2014;383(9925):1297-304.
18. Syed A, Garcia MA, Lyu SC, Bucayu R, Kohli A, Ishida S, et al. Peanut oral immunotherapy results in increased antigen-induced regulatory T-cell function and

hypomethylation of forkhead box protein 3 (FOXP3). *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(2):500-10.

19. Jones SM, Pons L, Roberts JL, Scurlock AM, Perry TT, Kulis M, et al. Clinical efficacy and immune regulation with peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(2):292-300, .e1-97.
20. Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Arasi S, Roberts G, Akdis CA, Alvaro-Lozano M, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2018;73(4):799-815.
21. Deshpande PR, Rajan S, Sudeepthi BL, Abdul Nazir CP. Patient-reported outcomes: A new era in clinical research. *Perspect Clin Res*. 2011;2(4):137-44.
22. Dunn Galvin A, McMahon S, Ponsonby AL, Hsiao KC, Tang MLK, team Ps. The longitudinal impact of Probiotic and Peanut Oral Immunotherapy (PPOIT) on health related quality of life (HRQL). *Allergy*. 2017.
23. Kamilaris JS SP, Kulis MD, Edie AH, Vicekry PB, Burks AW. Participation in peanut oral immunotherapy improves quality of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(Abs):AB29-110.
24. Otani IM, Begin P, Kearney C, Dominguez TL, Mehrotra A, Bacal LR, et al. Multiple-allergen oral immunotherapy improves quality of life in caregivers of food-allergic pediatric subjects. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2014;10(1):25.
25. Rigbi NE, Goldberg MR, Levy MB, Nachshon L, Golobov K, Elizur A. Changes in patient quality of life during oral immunotherapy for food allergy. *Allergy*. 2017.
26. Factor JM, Mendelson L, Lee J, Nouman G, Lester MR. Effect of oral immunotherapy to peanut on food-specific quality of life. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2012;109(5):348-52 e2.
27. Blumchen K, Trendelenburg V, Ahrens F, Gruebl A, Hamelmann E, Hansen G, et al. Efficacy, safety, and quality of life in a multi-center, randomized, placebo-controlled trial of low-dose peanut oral immunotherapy in peanut allergic children. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2018.
28. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambulatory pediatrics : the official journal of the Ambulatory Pediatric Association*. 2003;3(6):329-41.
29. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Medical care*. 2001;39(8):800-12.
30. Cohen BL, Noone S, Munoz-Furlong A, Sicherer SH. Development of a questionnaire to measure quality of life in families with a child with food allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(5):1159-63.
31. Knibb RC, Ibrahim NF, Petley R, Cummings AJ, King RM, Roberts G, et al. Validation of the Paediatric Food Allergy Quality of Life Questionnaire (PFA-QL). *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(3):288-92.
32. Position paper: Allergen standardization and skin tests. *The European Academy of Allergology and Clinical Immunology*. *Allergy*. 1993;48(14 Suppl):48-82.
33. Alois Z. Lung function in children and adolescents; methods, reference values. 1987.
34. Lindvik H, Lodrup Carlsen KC, Mowinckel P, Navaratnam J, Borres MP, Carlsen KH. Conjunctival provocation test in diagnosis of peanut allergy in children. *Clin Exp Allergy*. 2017.
35. Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G, et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy*. 2007;62(8):857-71.

36. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy*. 2014;69(8):1008-25.
37. Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, Zeiger RS, Lehrer S, Sachs M, et al. Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual. *J Allergy Clin Immunol*. 1988;82(6):986-97.
38. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(6):1260-74.
39. Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS, et al. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(6 Suppl):S365-83.
40. Santos AF, Du Toit G, Douiri A, Radulovic S, Stephens A, Turcanu V, et al. Distinct parameters of the basophil activation test reflect the severity and threshold of allergic reactions to peanut. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(1):179-86.
41. Santos AF, Lack G. Basophil activation test: food challenge in a test tube or specialist research tool? *Clin Transl Allergy*. 2016;6:10.
42. Incorvaia C, Frati F, Puccinelli P, Riario-Sforza GG, Dal Bo S. Dose dependence of efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy. *Monaldi archives for chest disease = Archivio Monaldi per le malattie del torace*. 2006;65(1):41-3.
43. Calderon MA, Larenas D, Kleine-Tebbe J, Jacobsen L, Passalacqua G, Eng PA, et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology task force report on 'dose-response relationship in allergen-specific immunotherapy'. *Allergy*. 2011;66(10):1345-59.
44. Virkud YV, Burks AW, Steele PH, Edwards LJ, Berglund JP, Jones SM, et al. Novel baseline predictors of adverse events during oral immunotherapy in children with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(3):882-8 e5.
45. Kukkonen AK, Uotila R, Malmberg LP, Pelkonen AS, Makela MJ. Double-blind placebo-controlled challenge showed that peanut oral immunotherapy was effective for severe allergy without negative effects on airway inflammation. *Acta Paediatr*. 2017;106(2):274-81.
46. Bird JA, Spergel JM, Jones SM, Rachid R, Assa'ad AH, Wang J, et al. Efficacy and Safety of AR101 in Oral Immunotherapy for Peanut Allergy: Results of ARC001, a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase 2 Clinical Trial. *The journal of allergy and clinical immunology In practice*. 2017.
47. Anagnostou K. Recent advances in immunotherapy and vaccine development for peanut allergy. *Ther Adv Vaccines*. 2015;3(3):55-65.
48. Investigators PGoC. AR101 Oral Immunotherapy for Peanut Allergy. *N Engl J Med*. 2018;379(21):1991-2001.
49. Vickery BP, Berglund JP, Burk CM, Fine JP, Kim EH, Kim JI, et al. Early oral immunotherapy in peanut-allergic preschool children is safe and highly effective. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(1):173-81 e8.