

# Epicutane immuuntherapie: de volgende stap in voedselallergie-desensibilisatie

Epicutaneous immunotherapy: the next step for food allergy desensitization

dr. N.W. de Jong

## SAMENVATTING

Voedselallergie is een wereldwijd gezondheidsprobleem waar 5% van de volwassenen en 8% van de kinderen aan lijdt. De afgelopen 10 jaar zijn grote verbeteringen gemaakt op het gebied van specifieke voedselimmunotherapie inclusief orale, sublinguale en epicutane immuuntherapie (EPIT). EPIT, de relatief nieuwe therapie die momenteel wordt onderzocht, maakt gebruik van een met allergeen door-drenkte plakker (DBV Technologies, Montrouge, Frankrijk). Van deze plakkers is met muismodellen aangetoond dat ze het allergeen afleveren in de epidermale laag van normale, intacte huid, waar het wordt opgenomen door de Langerhanscellen (dendritische, vertakte huidcellen) en getransporteerd naar de regionale lymfeklieren. Inmiddels zijn fase I-, IIa- en IIb-onderzoeken uitgevoerd met de VIASKIN® Peanut (DBV Technologies, Montrouge, Frankrijk). Significante verschillen tussen de behandel- en placebogroep zijn gevonden en een fase III-onderzoek is inmiddels gestart bij kinderen van 4-11 jaar. EPIT vertoont een gunstig veiligheidsprofiel, waarbij het merendeel van de bijwerkingen mild is en beperkt tot het gebied van de huidplakker. EPIT is mogelijk een veilig alternatief voor orale en sublinguale immuuntherapie met voedselallergenen. Verder onderzoek is nodig om de klinische werkzaamheid te verbeteren door de duur, concentratie en het blootgestelde oppervlakte te optimaliseren.

(NED TIJDSCHR ALLERGIE, ASTMA, KLIN IMMUNOL 2020;20:13-18)

## SUMMARY

Food allergy is a global health problem that affects 5% of adults and 8% of children. In the past decade, significant advances have been made in the field of specific food immunotherapy (IT), including oral (OIT), sublingual (SLIT) and epicutaneous immunotherapy (EPIT). EPIT uses an allergen absorbed patch (DBV Technologies, Montrouge, France), which in murine models has been shown to deliver the allergen to the epidermal layer of normal intact skin, where it is taken up by Langerhans cells and transported to the regional lymph nodes.

Phase I, IIa and IIb studies have been performed with the VIASKIN® Peanut (DBV Technologies, Montrouge, France). Significant differences have been found between treatment and placebo groups, which warranted a phase III trial. This started recently in children aged 4-11 years. EPIT shows a favourable safety profile, with the majority of the side effects being mild and limited to the area of the skin patch. This novel alternative for OIT and SLIT with food allergens might be a potentially safer approach for treating food allergies and all efforts should be made to increase clinical efficacy by fine-tuning duration, concentration and exposed surface area.

Link to video: <https://vimeo.com/252197578>

Correspondentie graag richten aan: mw. dr. N.W. de Jong, associate professor en onderzoeker, Erasmus MC, afdeling Interne Geneeskunde, sectie Allergologie- Klinische Immunologie, rg 533, PO 2040, 3000 CA Rotterdam, tel.: 06 216 979 54,

e-mailadres: n.w.dejong@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** epicutaan, EPIT, immuuntherapie, pinda, voedselallergie.

**Keywords:** epicutaneous, EPIT, food allergy, immunotherapy, peanut.

ONTVANGEN 13 FEBRUARI 2019, GEACCEPTEERD 8 AUGUSTUS 2019.

## INLEIDING

Voedselallergie is een wereldwijd gezondheidsprobleem waar 5% van de volwassenen en 8% van de kinderen aan lijdt. De huidige standaardbehandeling van voedselallergie blijft het strikt vermijden van het allergeen, het lezen van etiketten op producten, voorlichting en het correct behandelen van onbedoelde blootstelling.<sup>1</sup> Zelfs bij nauwgezet vermijden is de kans op een levensbedreigende reactie echter mogelijk.<sup>2</sup> De afgelopen 10 jaar hebben er grote verbeteringen plaatsgevonden op het gebied van specifieke voedselimmunotherapie, inclusief orale ('oral immunotherapy'; OIT), sublinguale ('sublingual immunotherapy'; SLIT) en epicutane immunotherapie ('epicutaneous immunotherapy'; EPIT).<sup>3</sup> Al deze behandelingen zijn bedoeld om een zekere desensibilisatie te bewerkstelligen door voortdurende of herhaalde blootstelling aan het allergene voedsel-eiwit, hoewel de risico's en het mogelijke profijt van de behandelingen behoorlijk verschillen.<sup>4</sup>

Het werkelijk genezen van de voedselallergie blijkt nog niet mogelijk. In de literatuur bestaat veel discussie over de interpretatie van onderzoeksresultaten voor gebruik in de dagelijkse praktijk. Hoeveelheden die genoemd worden zouden misleidend en te rooskleurig zijn voorgesteld.<sup>5</sup> Men moet bijvoorbeeld rekening houden met het feit dat een provocatie nooit plaatsvindt als de patiënt griep heeft of slecht gecontroleerd astma, maar het resultaat van de provocatie wordt wel vaak als primair eindpunt in een studie gebruikt. Ook andere factoren zoals sporten en temperatuurswisselingen spelen geen rol tijdens de provocatie. Het werkelijke beschermende effect van de therapie in het dagelijks leven is daardoor onvoorspelbaar.

De pinda-allergie kan dus wel behandeld, maar niet genezen worden. In een recente studie van Greenhawt et al. is onderzocht wat de doelen en verwachtingen zijn van hulpverleners en patiënten bij het inzetten van immunotherapie bij een pinda-allergie. Het belangrijkste doel blijkt het verminderen van de kans op anafylaxie, wat zich vertaalt in een verbeterd sociaal leven met minder angst tijdens reizen en uit eten, en hiermee een verbeterde kwaliteit van leven. Uit het onderzoek bleek ook dat hulpverleners of ouders de therapie niet als genezend beschouwen, maar als aanvulling op het vermijden van het allergeen en andere maatregelen zoals het dragen van een adrenaline-auto-injector.<sup>6</sup>

In de literatuur zijn diverse definities in gebruik om de mate van tolerantie voor het specifieke eiwit te definiëren. Kennis van deze definities is belangrijk omdat de arts de patiënt moet informeren over de dosis die hij/zij zonder risico kan consumeren. De specifieke hoeveelheid pinda-eiwit waarop een patiënt allergisch reageert, noemt men

de 'eliciting dose' of 'reactive dose'. Deze is gerelateerd aan de gestandaardiseerde dosis pinda-eiwit tijdens een voedsel-provocatie: 1 mg, 10 mg, 30 mg, 100 mg, 300 mg, 1.000 mg, 3.000 mg (ongeveer 8 pinda's).<sup>7</sup>

Ook wordt vaak de dosis genoemd waarop (nog) geen allergische reactie plaatsvindt, bijvoorbeeld 1.000 mg pinda-eiwit (ongeveer 2,5 pinda). Helaas kan deze hoeveelheid niet aan de patiënt genoemd worden als dosis waarop de patiënt niet reageert. In het dagelijks leven eet men immers het allergeen niet in oplopende dosering met een ruime periode tussen de doses. Ook de dosis in 1 keer innemen kan een heel andere reactie veroorzaken.<sup>8</sup>

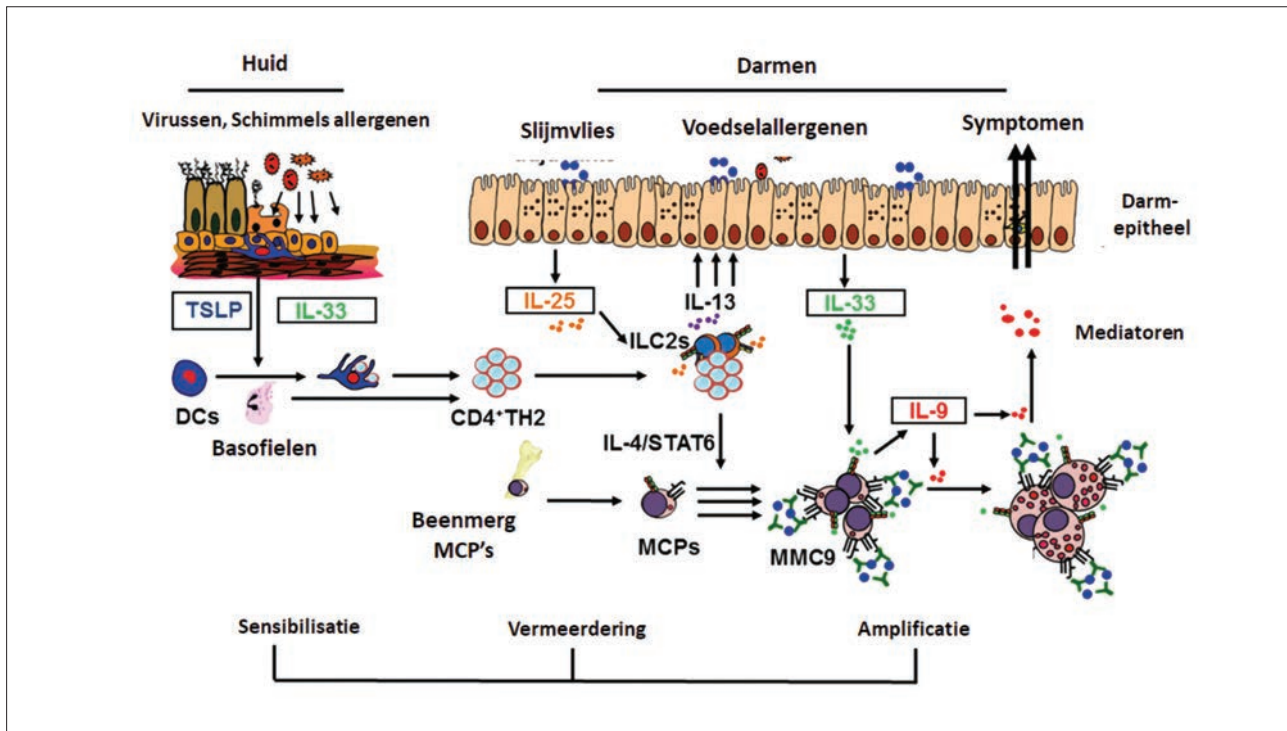
## IMMUUNTHERAPIE-STUDIES

In immunotherapie (IT)-studies is het primaire eindpunt vaak gedefinieerd als het verhogen van de 'eliciting dose' met 3 stappen in de reeks. Vaak wordt bijvoorbeeld een startreactiedosis ('initial dose') genoemd van  $\leq 10$  mg pinda-eiwit, waarbij de minimale dosis na IT waarop de patiënt reageert (de 'exit dose')  $\geq 300$  mg pinda-eiwit moet zijn (1,5 pinda). Volgens Baumert et al. zou bij  $\geq 300$  mg pinda-eiwit het risico op een allergische reactie na inname van voorverpakte voedingsmiddelen verlaagd worden met 95%.<sup>9</sup> Deze 'tolerantie' is helaas niet blijvend en berust op geregelde blootstelling aan voedsel. Als de toediening wordt onderbroken (bijvoorbeeld door ziekte of gebrek aan therapietrouw), gaat het beschermende effect van de desensibilisatie verloren. Permanente tolerantie wordt gedefinieerd als het vermogen voedsel tot je te nemen zonder dat symptomen ontstaan, ondanks langere periodes van onthouding of onregelmatig gebruik.<sup>10</sup>

OIT is de meest bestudeerde vorm van therapie. Inmiddels hebben talloze publicaties met succes verschillende niveaus van desensibilisatie aangetoond. Over het aanzienlijke risico van ongewenste, ernstige, behandeling-gerelateerde lokale en systemische voorvallen blijven echter zorgen bestaan.<sup>11</sup> Helaas is bij slechts een klein deel van de behandelde patiënten sprake van enige tolerantie op de langere termijn. SLIT is ook bestudeerd, maar in mindere mate. De doeltreffendheid van SLIT wordt beperkt door de allergenendosis, wegens de lage concentratie van de beschikbare extracten en het volume dat onder de tong kan worden gehouden. SLIT wordt in het algemeen wel beter verdragen dan OIT en roept minder hevige negatieve reacties op.<sup>10</sup>

## VOEDSELALLERGIE EN DE ROL VAN DE HUID

Blootstelling aan voedselallergenen kan via de huid of via het spijsverteringskanaal. Er lopen verschillende onder-



**FIGUUR 1.** Schematisch overzicht van het mechanisme betrokken bij de stapsgewijze ontwikkeling van immuuglobuline E (IgE)-gemedieerde voedselallergie. In de allergische sensibilisatiefase kunnen omgevings-, mechanische triggers of beide ervoor zorgen dat keratinocyten in de huid 'thymic stromal lymphopoietin' (TSLP) gaan produceren. Dit eiwit rekruteert en activeert dendritische cellen (DC's) of basofielen. Beschadigde epitheelcellen kunnen ook interleuke-33 (IL-33) gaan vrijmaken om zo ST2-expresserende dendritische cellen te activeren. TSLP-geactiveerde DC's migreren naar drainerende lymfeklieren om naieve CD4+-T-celdifferentiatie te induceren zodat deze differentiëren tot CD4+-Th2 (effector-T/T-geheugen)-cellen. In de allergievermeerderingsfase migreren deze CD4+-Th2-cellen naar de darm waar ze interacteren met daar gelegen type-2 'innate' lymfoïde cellen (ILC2's). Zo worden grote hoeveelheden IL-13 geproduceerd als respons op IL-25-stimulatie vanuit de darmen. In de mastocytose-amplificatiefase zorgen IL-4-signalen van CD4+-Th2-cellen ervoor dat gemigreerde mestcelprogenitoren (MCP's) multifunctionele IL-9-cellen worden. Deze produceren mucosale mestcellen (MMC9's) die sterk toenemen wanneer ingenomen antigenen in aanraking komen met een MMC9 IgE/FcεR-complex. Dit resulteert in rijping van MMC9 en de vermeerdering van mastocytose in de darm, in een autocriene lus. MMC-inductie lijkt dus een sleutelrol te vervullen als cellulair checkpoint in het vermeerderen en propageren van allergische ontstekingen. Dit resulteert in het ontstaan van een IgE-gemedieerde voedselallergie. MMC=mucosale mestcel, STAT6=signaaltransductor en activator van transcriptie, Th2=T-helpercel type 2. Dit figuur is een bewerking van Wang YH. *F1000Res* 2016;5: pii: F1000 Faculty Rev-2660.

zoeken naar de betrokken moleculaire en cellulaire factoren. Bij een niet-intacte huid blijkt de aanwezigheid van *Staphylococcus aureus* op de huid en filaggrinmutaties in de genen invloed te hebben op sensibilisatie voor voedselallergenen.<sup>12</sup> Onderzoekers beschreven al de communicatie tussen huid en darmen tijdens de sensibilisatie en productie van specifiek IgE via het immuunsysteem. De gedachte is dat dendritische cellen en basofielen in de huid na contact met het allergeen migreren naar de lymfeklier. In de lymfeklier vindt differentiatie plaats waarbij specifieke CD4+-Th2-cellen (effector-T- of T-geheugencellen) vervolgens migreren naar de darmen. Na nog enkele

stappen zorgen uiteindelijk de mestcellen voor inflammatie en de ontwikkeling van IgE-gemedieerde voedselallergie (zie *Figuur 1*).<sup>13</sup> Het feit dat dus de huid en de darmen betrokken zijn bij het ontstaan en hebben van een voedselallergie rechtvaardigt de verschillende toedieningsvormen van IT. De nieuwste vorm van IT, de EPIT, is op bovenstaande hypothese gebaseerd. Via de huid kan mogelijk veilig en gedoseerd een voedselallergeen aangeboden worden aan het immuunsysteem. Hierbij is een tolerantie-inductie mogelijk. Therapieopties gericht op beide systemen is denkbaar, maar tot op heden zijn er geen publicaties over combinaties van bijvoorbeeld SLIT en EPIT.



**FIGUUR 2.** De VIASKIN® pindaplakker op de bovenrug van een patiënt geplakt. Viaskin Pinda is nog niet goedgekeurd voor marketing. © 2018 DBV Technologies. Alle rechten voorbehouden.

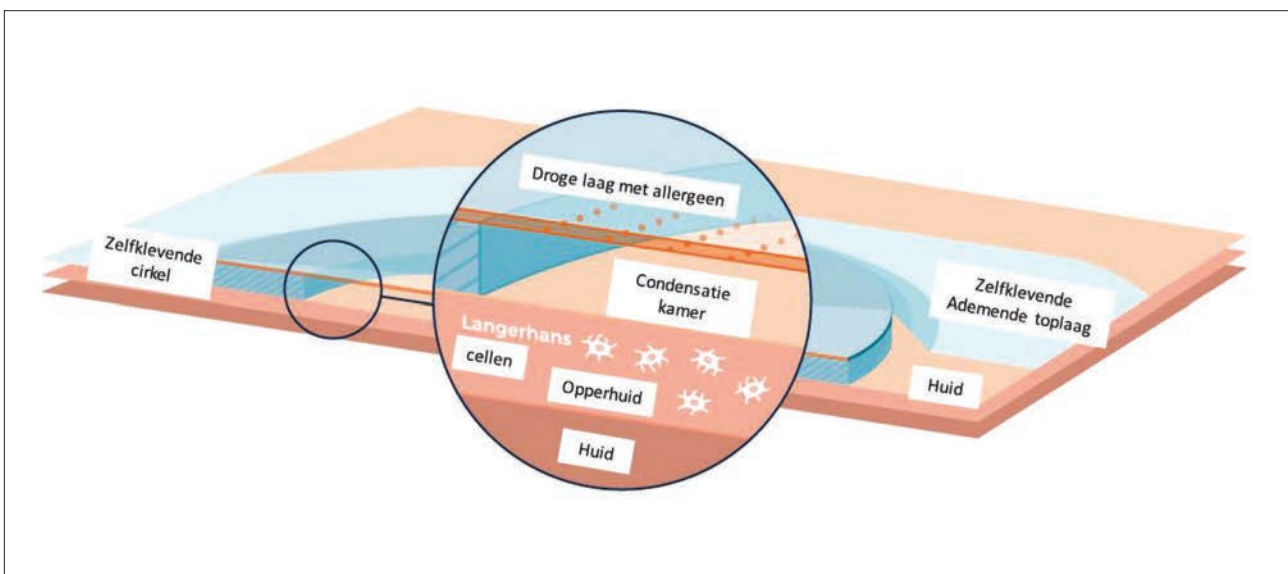
## EPICUTANE IMMUNOTHERAPIE

EPIT, de relatief nieuwe therapie die momenteel wordt onderzocht, maakt gebruik van een met allergeen doordrenkte plakker (zie *Figuur 2*). Hiervan is met muismodellen aangetoond dat de plakkers het allergeen afleveren in de epidermis van een normale, intacte huid. Hier wordt het allergeen opgenomen door de Langerhanscellen (dendritische vertakte huidcellen) en getransporteerd naar de regionale lymfeklieren (zie *Figuur 3*).<sup>14</sup> Er is veel interesse in dit nieuwe alternatief voor OIT en SLIT met voedselallergenen

als mogelijk veiligere aanpak voor de behandeling van voedselallergieën.<sup>15</sup>

In 2010 is de eerste pilotstudie uitgevoerd met koemelkallergenen en recenter zijn fase I-, IIa- en IIb-onderzoeken uitgevoerd met de VIASKIN® Peanut (DBV Technologies, Montrouge, Frankrijk).<sup>16,17</sup> In deze onderzoeken werden de VIASKIN® Peanut 100 µg en 250 µg vergeleken met een placebo bij kinderen en volwassenen met een pinda-allergie. Het primaire eindpunt was een tienvoudige toename van de succesvol geconsumeerde dosis in vergelijking met het basisniveau na 52 weken behandeling.

In het fase IIb-onderzoek (n=221, gemiddelde leeftijd 11 jaar) werd na 12 maanden een significant verschil van 25% gevonden in de respons op de behandeling tussen de 250 µg-plakker en de placeboplakker (95%-BI 7,7-42,3%; p=0,01). Bij het vergelijken van de 100 µg-plakker en de placeboplakker was dit verschil afwezig. Ook was een leeftijdseffect aanwezig, het verschil in verbetering tussen de 250 µg- en de placeboplakkers was het grootst bij kinderen van 6-11 jaar, namelijk 34,2% (95%-BI 11,1-57,3%; p=0,008).<sup>16</sup> Tussen de VIASKIN-plakker en de placebo werd in de adolescenten/volwassenengroep geen significant verschil gevonden (p=0,40). Patiënten die het EPIT fase IIb-onderzoek afrondden, werden uitgenodigd om deel te nemen aan een tweejarige verlenging van het onderzoek (fase III) met gebruikmaking van de 250 µg-plakker om de doelmatigheid hiervan gedurende 36 maanden te beoordelen. In deze studie bij 4-11 jarigen was het primaire eindpunt een verhoging van minimaal 3 gestandaardiseerde dosisstappen tussen initiatie provocatie en exit-provocatie.



**FIGUUR 3.** Het Viaskin-mechanisme van actiefase I. De Viaskin-pindaplakker wordt nog klinisch onderzocht en is door geen enkele instantie goedgekeurd voor marketing. © 2018 DBV Technologies. Alle rechten voorbehouden. *Dit figuur is een bewerking van Wang J, et al. Pediatr Allergy Immunol 2018;29:341-9.*

## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** EPIT maakt gebruik van een met allergeen doordrenkte plakker, die het allergeen in contact brengt met de epidermale laag van de huid. Hier wordt het allergeen opgenomen door de Langerhanscellen en getransporteerd naar de regionale lymfeklieren.
- 2** EPIT is een veilige en eenvoudige behandelingsmethode voor pinda-allergie met een hoog niveau van therapietrouw en is vooral werkzaam bij kinderen van 4-11 jaar.
- 3** VIASKIN® Peanut (DBV Technologies, Montrouge, Frankrijk) is een van de eerste producten die ontwikkelingsfase III hebben bereikt.

## VEILIGHEID, DOELMATIGHEID EN THERAPIETROUW

EPIT vertoont een gunstig veiligheidsprofiel, waarbij het merendeel van de bijwerkingen mild is en zich beperkt tot het gebied van de huidplakker. Topische behandeling met corticosteroiden en/of antihistaminica is voldoende om de symptomen te behandelen. Anders dan bij OIT en SLIT worden bij een EPIT-behandeling geen aanhoudende maag-darmsymptomen of eosinofiele oesofagitis gemeld.<sup>18</sup> Wat doelmatigheid betreft, blijkt EPIT een geringer behandelingseffect te hebben, dat groter is bij jongere kinderen. OIT scoort op dat gebied beter dan SLIT en EPIT. De doelmatigheid van SLIT is beperkt door de lage dosering van het allergeen dat onder de tong wordt toegediend.<sup>10</sup> Mogelijke redenen voor het verschil in respons bij adolescenten/volwassenen en kinderen zijn: het minder permeabele stratum corneum, het kleinere formaat van de plakker in verhouding tot het lichaamsvolume en mogelijk minder immunologische plasticiteit bij oudere patiënten. In klinische onderzoeken scoort EPIT hoog op therapietrouw (totaal >96%) en laag op uitvallers (0,9%). Dit is waarschijnlijk vanwege de eenvoudig bruikbare plakkers en het beperkte bijwerkingenprofiel.

Tot nog toe blijkt geen van de therapieën permanente genezing van pinda-allergie op te leveren.<sup>19</sup> Combinaties met andere therapieën zijn nog niet onderzocht, maar kunnen een plausibele optie zijn. Momenteel is VIASKIN® Peanut een van de eerste producten die ontwikkelingsfase III hebben bereikt. De integratie van dit product in de klinische praktijk wordt eind 2019 verwacht, ervan uitgaande dat het product wordt goedgekeurd door de US Food and Drug Administration (FDA).<sup>20</sup>

## SEROLOGIE

Effecten van immunotherapie ter hoogte van het specifiek IgE is eerder beschreven. Hierbij is het zinvol om de spe-

cifieke pinda-eiwitcomponenten te bestuderen. Het effect kan afhankelijk zijn van de verhouding van componenten die in het immuuntherapie-extract worden gebruikt. De concentraties van specifieke componenten in de VIASKIN® Peanut zijn: 19-28% Ara h1, 5-9% Ara h2, 62-72% Ara h3 en 3,6% Ara h6, als percentages van de totale hoeveelheid eiwit. Tijdens EPIT verdubbelt het eerste half jaar sIgE (ImmunoCAP Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Zweden) en na 1 jaar is een daling te zien in Ara h1, Ara h2 en Ara h3. Deze daling geldt niet voor Ara h8 en Ara h9. Eerder is dit ook gemeten voor de concentratie totaal sIgE in het pinda-eiwit in dezelfde studie.<sup>16</sup> Dit is vergelijkbaar met OIT- en SLIT-resultaten.

## KOSTENEFFECTIVITEIT

De kosteneffectiviteit is bij deze behandelingen sterk afhankelijk van blijvende tolerantie voor pinda ('sustained unresponsive': SU). Naast de kosten zijn ook een betere kwaliteit van leven en verminderde kans op anafylaxie voor de patiënt van invloed. Dit wordt uitgedrukt in 'Quality Adjusted Life Years' (QALY), waarbij 1 QALY gelijk staat aan 1 gezond jaar bij 1 persoon. Bekend is dat EPIT goedkoper is dan OIT en minder episodes geeft van anafylaxie. EPIT heeft wel een iets lagere QALY (26,932 EPIT versus 26,945 OIT). In een model is berekend dat EPIT en OIT kosteneffectief worden indien respectievelijk 19% en 30% van de behandelde patiënten na 4 jaar nog SU zijn. Dit is nu nog niet het geval.<sup>21</sup>

## CONCLUSIE

EPIT vertegenwoordigt een belangrijke aanvulling op het groeiend aantal opties voor het behandelen van voedselallergie en kan mogelijk zelfs levens redden, doordat het een ernstige allergische reactie bij onbedoelde blootstelling helpt vermijden. Meerdere klinische onderzoeken met EPIT zijn afgerond. Hierbij hebben gunstige veiligheids-

profielen en een goede verdraagzaamheid bijgedragen aan een hoge therapietrouw. Veiligheid blijft bij uitstek de drijvende kracht bij behandelingsopties voor pinda-allergie. Vanuit dat oogpunt is EPIT momenteel mogelijk de beste

behandelmethode. Verder onderzoek is nodig naar het vergroten van de klinische doeltreffendheid door behandelduur, concentratie en blootgesteld huidoppervlak te optimaliseren.

## REFERENTIES

1. Sampson HA, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1016-25.
2. Vetander M, et al. *Clin Exp Allergy* 2012;42:568-77.
3. Albin S, et al. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015;35:77-100.
4. Wood RA. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:973-82.
5. Matthews JG, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121:641-2.
6. Greenhawt M, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121:575-9.
7. Muraro A, et al. *Allergy* 2014;69:1008-25.
8. Casale TB, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;7:389-92.
9. Baumert JL, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:457-65.
10. Gernez Y, et al. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:250-72.
11. Nurmatov U, et al. *Allergy* 2017;72:1133-47.
12. Brown SJ, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:661-7.
13. Wang YH. *F1000Res* 2016;5: pii: F1000 Faculty Rev-2660.
14. Mondoulet L, et al. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;154:299-309.
15. Wang J, et al. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;29:341-9.
16. Sampson HA, et al. *JAMA* 2017;318:1798-809.
17. Jones SM, et al. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1242-52.
18. Babaie D, et al. *Int Arch Allergy Immunol* 2017;172:89-98.
19. Sampath V, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;120:254-62.
20. Tilles SA, et al. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018;121:145-9.
21. Shaker M, et al. *JAMA Netw Open* 2019;2:e193242.