

# 儿童食物过敏口服免疫疗法的研究进展

白金梅, 卢蓉, 高春燕\*

延安大学第一临床医学院(延安大学附属医院)儿科, 陕西 延安

收稿日期: 2022年9月8日; 录用日期: 2022年9月30日; 发布日期: 2022年10月8日

## 摘要

在全球范围内, 儿童食物过敏(FA)的患病率高达8%, 成为影响儿童健康的主要因素之一, 并引起了广泛的关注。目前对FA的标准治疗方法是严格回避过敏食物, 但存在患者依从性不佳、过敏反应发生、负面心理问题等诸多问题。而近年来, 对FA的过敏原免疫疗法的研究是一个非常热门的研究领域, 且被认为是FA最有希望的治疗方法。而口服免疫疗法(OIT)是研究最多的方法, 但是它仍存在很多问题需要解决。本文就OIT后的疗效、安全性及对生活质量的影响方面的研究进展进行综述。

## 关键词

儿童, 食物过敏, 口服免疫疗法, 嗜酸粒细胞性食管炎, 生活质量

# Progress in Oral Immunotherapy of Food Allergy in Children

Jinmei Bai, Rong Lu, Chunyan Gao\*

Department of Pediatrics, The First Clinical Medical College of Yan'an University (Affiliated Hospital of Yan'an University), Yan'an Shaanxi

Received: Sep. 8<sup>th</sup>, 2022; accepted: Sep. 30<sup>th</sup>, 2022; published: Oct. 8<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

The prevalence of food allergy (FA) in children is as high as 8% worldwide, which has become one of the major factors affecting children's health and has attracted widespread attention. At present, the standard treatment for FA is to strictly avoid allergic foods, but there are many problems such as poor patient dependence, occurrence of allergic reactions and negative psychological problems. In recent years, allergen immunotherapy (AIT) for FA is a very hot research area, and is considered to be the most promising treatment for FA. Oral immunotherapy (OIT) is the most studied

\*通讯作者。

method, but it still has many problems to solve. This article reviews the research progress of efficacy, safety and quality of life after OIT.

## Keywords

Children, Food Allergy (FA), Oral Immunotherapy (OIT), Eosinophilic Esophagitis (EOE), Quality of Life

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

食物过敏是机体对食物蛋白抗原产生的异常的免疫反应, 导致机体生理功能紊乱或组织损伤, 而引发相应临床症状[1]。根据免疫反应的类型分为 IgE、非 IgE 和混合介导型。目前, 对 FA 的标准治疗方法是严格回避过敏食物, 但是长期严格回避过敏饮食是十分困难的, 其可能增加意外摄入过敏原时引发的严重过敏反应(通常使用肾上腺素作为抢救药物); 若患儿致敏原为生长发育常见的营养素, 可能会引起营养不良; 由于害怕意外暴露, 社交生活减少甚至没有社交生活。因此 FA 可能会给患者及其家人带来巨大的心理压力及严重的经济负担, 并严重影响患者的生活质量。

因此, 免疫治疗的出现给患者及其家庭带来很大的希望。目前最有前途的治疗策略是 OIT 和生物制剂(如奥玛珠单抗)。近年来, 在对鸡蛋、牛奶和花生过敏的各种 OIT 研究中, 已经显示出强烈的脱敏水平。欧洲过敏和临床免疫学会(European Society of Allergy and Clinical Immunology, EAACI)指出, OIT 是迄今为止唯一可能治愈 FA 的治疗方法, 能够调节免疫系统和改变疾病的自然病程[2]。而在 2020 年 1 月, 美国食品和药物管理局(US Food and Drug Administration, FDA)批准的花生 OIT 标准化制剂(AR101)成为首个用于 FA 治疗的药物[3]。尽管如此, OIT 的长期疗效、安全性和生活质量的影响方面仍有待进一步研究。本文就 OIT 以上几方面的研究进展进行综述。

## 2. 疗效方面

OIT 方案包括一个初始升级阶段(一天内多次剂量), 一个累积阶段(每天剂量按一定间隔缓慢增加), 以及达到目标剂量后的一个维持阶段。OIT 的有效性通常通过两种可能的结果来评估: 脱敏或持续无应答(sustained unresponsiveness, SU) [4]。脱敏是一种暂时的免疫无反应状态, 增加对特定食物的反应阈值, 使患者在继续接触致敏原时没有不良反应。SU 是指在长时间回避后, 暴露于致敏性食物后没有过敏反应。然而, OIT 的最终目标是实现 SU, 即在先前脱敏的患者中, 即使在长时间避免过敏原之后, 也能安全食用任何有害食物。

Loh 等人的研究显示, 对于鸡蛋来说, 3 岁时达到耐受的病例占 50%, 学龄时达到耐受的病例占 80%; 对于牛奶来说, 约 5 岁时达到耐受的病例占 50% [5]。最近的一项系统评价和荟萃分析纳入了 36 项关于免疫治疗的试验, 共 2126 名参与者(主要是儿童), 研究显示 OIT 增加了花生的耐受性(高确定性), 牛奶和鸡蛋过敏(中等确定性)。除此之外, OIT 没有增加花生过敏的不良反应或严重反应(低确定性), 但可能增加牛奶和鸡蛋过敏的不良反应(中等确定性)。此研究表明 OIT 对治疗花生、牛奶和鸡蛋过敏的患者可能是安全有效的, 且耐受性良好, 但对 OIT 诱导 SU 的能力尚未得到明确证明[6]。Barshow SM 等人招募

了 40 名年龄在 9~36 个月之间对疑似或已知对花生过敏的儿童进行了早期 OIT 试验, 并以 1:1 随机分组进行随机双盲临床试验(低剂量 300 mg/日或高剂量 3000 mg/日), 在成功脱敏或维持 3 年后停止 OIT 4 周后进行 SU 评估。结果显示 40 名受试者中有 3 名不符合条件, 29/37 (78%)在中位数为 29 个月达到 SU (其中 300 mg/日, 17/20 [85%]; 3000 mg/日, 12/17 [71%])。此研究表明实现 SU 的相关因素包括较长的维持阶段和较年轻开始 OIT, 其中低剂量和高剂量 OIT 都能以高速率实现 SU [7]。尽管 OIT 诱导 SU 的能力似乎有限, 但 OIT 可增加过敏原反应阈值, 可以保护儿童免受意外接触过敏原导致的潜在严重过敏反应。但是这种方法仍然缺乏标准化的方案, 而且目前的证据仅在部分儿童 FA 患者中产生, 且仅针对牛奶、鸡蛋、花生, 没有足够的证据表明 OIT 对其他食物有效[2]。还有学者认为儿童有相当大的可能性自发获得耐受性, 特别是对牛奶和鸡蛋, 因此对 OIT 在他们身上的效用提出了质疑[8]。

OIT 的有效性可能取决于其对过敏原特异性免疫反应的影响, 但 OIT 期间脱敏和 SU 的免疫学机制仍不清楚。目前, 已经确定 OIT 倾向于降低过敏原特异性 Ig (sIg)E, 随后是 sIgG 4 的增加。后者与 sIgE 竞争与过敏原的结合, 从而减少嗜碱性粒细胞、肥大细胞的激活, 减少这些细胞释放出急性过敏反应的介质[9]。在细胞免疫方面, 人们主要关注调节性 T 细胞(Tregs), Tregs 通常在 OIT 期间增加, 并发挥有益但短暂的免疫抑制功能[10]。因此, 虽然有证据表明 OIT 诱导保护性免疫机制, 但我们对这些回路的了解仍然相当有限, 在 OIT 中断后使它们持续的治疗方法仍有待进一步研究[11]。有研究表明, 生物标记物, 特别是 FOXP3 似乎在诱导 OIT 患者的长期耐受中起着关键作用, 原因是其位点内富含 CpG 的区域的表观遗传修饰与稳定的 FOXP3 表达和 Treg 抑制功能相关[12]。然而, 到目前为止, 对于在 OIT 停止多长时间后评估 SU 还没有达成共识, 但通常是 4~8 周。另外, SU 必须坚持多长时间才能确认达到耐受, 目前还不清楚, 而且似乎在 OIT 之后, 这种状态可能不会持续太久[13]。

最近的研究表明, 一些对牛奶和鸡蛋过敏的孩子可以忍受烘烤的这些食物。Esamaelizadeh 等人对 84 名牛奶过敏但对烘焙牛奶耐受的儿童进行了随机对照试验。一年内, 患者被分为病例组(烘焙奶消费者)和对照组(烘焙奶回避者): 在研究结束时, 病例组 88.1%的患者和对照组 66.7%的患者出现了未加热牛奶的耐受[14]。这是由于热处理影响了过敏原结构, 减少了 sIgE 结合位点的数量[15]。因此, 一些烘焙食品的 OIT 可以加速获得对生食品的耐受性, 并提高安全性。然而, 还需要进一步的研究来证实这一证据并确定相关机制。

除此之外, 还探索了其他方法来提高 OIT 的疗效。其中包括联用奥马珠单抗、中成药、益生菌等作为 OIT 患者的辅助治疗。目前研究最多的是联用奥马珠单抗。2011 年 Nadeau KC 等人首次联用奥马珠单抗和 OIT 用于牛奶过敏儿童, 以减少过敏反应的风险[16]。Wood RA 等人的一项双盲安慰剂对照试验, 57 名受试者被随机分配到奥马珠单抗组和安慰剂组, 结果显示在牛奶和鸡蛋 OIT 中, 奥马珠单抗在剂量递增阶段减少了过敏反应的数量和严重程度(轻度症状  $P = 0.0001$ , 中度症状  $P = 0.0005$ , 重度症状  $P = 0.35$ ), 并在更短的时间内达到更高的维持剂量( $P = 0.003$ ) [17]。花生 OIT 也有类似的效果[18] [19]。然而, 奥马珠单抗作为 OIT 的佐剂除了改善它的安全性和耐受性, 并没有带来更高的疗效[17]。因此, 奥马珠单抗治疗 OIT 的持续时间、剂量和有效性仍有待明确。特别是, 在停止使用奥马珠单抗后的有效性。

### 3. 安全方面

各种研究评估了 OIT 的安全性, 总的来说过敏反应的风险较高, 主要是轻度至中度, 包括口腔周围皮疹、局部荨麻疹、鼻炎或轻微胃肠道临床表现, 但仍有中等至强烈的证据表明其在脱敏方面的益处[20]。然而, 严重副作用的风险不应被忽视, 最近报道了一例非科学范围内的死亡病例。还有一些研究说明许多因素可能导致过敏反应。例如, 2017 年 Virkud 等人针对花生过敏儿童研究了一些可能导致不良反应的因素, 包括发烧或感染、运动、温度变化、空腹服药、月经、季节性过敏和哮喘, 但这些因素往往是不

可避免的, 还有很多因素仍是未知的[21]。因此, 由于这些因素的存在往往需要经常调整过敏原的剂量, 以获得一个安全的剂量。在这方面, 欧洲过敏与临床免疫学会(EAACI) OIT 指南建议对 OIT 患者持续监测过敏反应和新发嗜酸粒细胞性食管炎(EoE)的临床表现, 特别是在增加剂量阶段[2]。

OIT 的一个可能的副作用是 EoE, 但 OIT 和 EoE 之间的关系仍存在争议, 尚不清楚 OIT 是否导致 EoE 或其是预先存在的疾病。EoE 诊断依赖于内窥镜检查, 如果发现每个高倍视野至少有 15 个嗜酸性粒细胞, 则应通过食管胃十二指肠镜活检进行诊断。最近一项综合综述仔细回顾了 110 项针对不同食物(如牛奶、鸡蛋和花生)的 OIT 研究, 发现 5.7%的 OIT 患者发生了活检证实的 EoE [22]。也有研究认为许多 OIT 期间发生 EoE 的患者可能在 OIT 开始之前就有 EoE。例如, 在一项 OIT 联合奥马珠单抗的研究中, 15%的患者(2/13)发生了内窥镜活检证实的 EoE。其中一名患者在 OIT 开始前就有症状, OIT 停止后 EoE 没有消退, 这表明 EoE 早于 OIT 开始[23]。2018 年 Wright, B.L 等人的研究中显示在 OIT 开始前的花生过敏患者中, 高达 15%的患者存在嗜酸性粒细胞增多症和 EoE [24]。这些研究也间接说明了食物过敏患者中 EoE 的高发病率。而在 OIT 期间 EoE 的发生可能与 sIgG 和 sIgA 可能会增强嗜酸性粒细胞的活化有关[25]。而 EoE 的真实发生率也存在很大争议。EoE 患者很多都存在胃肠道症状, 其可能随着时间的推移或 OIT 改变后自行缓解, 绝大多数出现胃肠道症状的患者没有接受食管胃十二指肠镜检查, 所以我们不知道这些患者是否也有 EoE, 因此, 有研究者认为可能低估了 EoE 的真实发生率。为了确定 OIT 治疗患者中始发 EoE 的真实发生率, 应进行前瞻性研究, 对所有患者进行基线食管胃十二指肠镜检查, 并在整个治疗过程或出现症状时进行连续食管胃十二指肠镜评估。目前, 如果症状明显且患者符合 EoE 标准, 即暂停 OIT。

一些中心正在 OIT 期间使用奥马珠单抗, 因为它可能降低过敏反应的风险, 特别是在患有严重 FA 的儿童中。然而, 使用奥马珠单抗治疗的持续时间及停用奥马珠单抗后的结果仍存在争议[18]。2019 年 Brandstrom 等人的研究中, 23 名花生过敏的青少年接受个体化奥马珠单抗治疗后开始 OIT, OIT 剂量从 280 mg 增加到 2800 mg 花生蛋白, 根据临床症状和嗜碱性变应原阈值水平, 然后个体化逐步停用奥马珠单抗。结果显示 23 名患者均成功达到维持剂量, 且在接受全剂量的奥马珠单抗时, 中度/全身性过敏反应是罕见的。随着奥马珠单抗剂量的减少, OIT 的不良事件变得频繁[26]。此研究表明奥马珠单抗是一种有效的辅助治疗和 OIT 中快速增加剂量的一种有益措施, 也表明奥马珠单抗似乎仅能短期保护 OIT 相关过敏反应。

#### 4. 生活质量方面

食物过敏对儿童患者及其家庭生活的负面影响可能是显著的, 原因包括: 很难严格避免过敏原; 可能营养障碍; 害怕意外暴露; 与同龄人不同的感觉; 患者旷课和父母旷工。OIT 旨在提高过敏原反应阈值, 以降低无意中暴露过敏原后发生严重过敏反应的风险。这种方法可以为 FA 儿童提供更安全的社会生活, 减少意外接触过敏原的恐惧, 最终改善生活质量。

虽然大量已发表的研究报道 OIT 后生活质量有所改善, 但在 FA 免疫治疗领域缺乏严格的生活质量数据。2021 年 Cao S 等人通过 PubMed 和 Cochrane 医学图书馆数据库进行了系统搜索, 对 2010 年至 2020 年 7 月期间评估 FA 参与者和护理人员 OIT 和/或口服食物挑战后生活质量变化的研究进行了荟萃分析。该系统综述和荟萃分析纳入 13 项研究的 1000 多名 FA 患者, 所有 OIT 研究均显示, 与基线相比, OIT 后参与者及其照护者生活质量评分有显著改善。在评估安慰剂对照研究后, 我们发现接受积极 OIT 的参与者与安慰剂组相比, 生活质量评分有显著更高的改善, 这些结果表明 OIT 是一种很有希望的干预手段, 可以减少患者、照护者和家庭的心理负担[27]。该 meta 分析的结果与大多数文献一致, 然而, 结果与 Chu 等人的一项荟萃分析的结论不同, 该荟萃分析发现花生过敏试验参与者 OIT 组与饮食避免组或安慰剂组之间的生活

质量没有显著差异[28]。也有研究认为生活质量的改善不仅仅与接受 OIT 有关, 也与实现脱敏和获得持续无应答状态有关。例如, 2018 年 Dunn Galvin 等人的双盲安慰剂对照随机试验中得出结论, 生活质量的改善与获得持续无应答有关, 而不是与接受 OIT 治疗或参与试验有关[29]。上述研究表明各研究之间存在高度的异质性, 可能由于各研究报告的研究设计、样本量、问卷调查和治疗后随访问隔的不同有关。

综上所述, OIT 是一种很有前途的治疗方式。然而, OIT 是否能有效地引起过敏原的永久耐受尚不清楚。由于脱敏治疗引起的耐受性似乎是短暂的, 有必要采用长期的维持治疗, 以达到长期的效果。有证据表明, 在停止治疗后不久, 脱敏作用可能会持续, 或者在每日维持剂量的情况下持续更长时间。不同的治疗方案在给药期、维持期、OIT 剂量和添加奥马珠单抗的持续时间方面存在差异, 因此制定标准化的治疗方案是很重要的。OIT 的安全性一直被认为是其在常规临床应用中最重要限制因素, 因此, 在临床中使用 OIT 之前, 应对其安全性进行进一步的研究确认。而为了进一步了解 OIT 在改善长期生活质量的作用, 未来的研究应该进行长期随访。未来我们仍需在以上几方面及治疗负担方面进行深入研究, 为 FA 患者提供一个有效、安全的治疗方法。

## 参考文献

- [1] 赵京. 中国儿童食物过敏现状[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2019, 13(4): 271-275.
- [2] Pajno, G.B., Fernandez-Rivas, M., Arasi, S., et al. (2018) EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: IgE-Mediated Food Allergy. *Allergy*, **73**, 799-815. <https://doi.org/10.1111/all.13319>
- [3] US Food and Drug Administration (2020) FDA Approves First Drug for Treatment of Peanut Allergy for Children.
- [4] Loh, W. and Tang, M. (2018) Adjuvant Therapies in Food Immunotherapy. *Immunology and Allergy Clinics*, **38**, 89-101. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2017.09.008>
- [5] Loh, W.Y. and Tang, M.L.K. (2018) Debates in Allergy Medicine: Oral Immunotherapy Shortens the Duration of Milk and Egg Allergy—The Con Argument. *World Allergy Organization Journal*, **11**, Article No. 12. <https://doi.org/10.1186/s40413-018-0189-0>
- [6] de Silva, D., Rodríguez del Río, P., de Jong, N.W., et al. (2022) Allergen Immunotherapy and/or Biologicals for IgE-Mediated Food Allergy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Allergy*, **77**, 1852-1862. <https://doi.org/10.1111/all.15211>
- [7] Barshow, S.M., Kulis, M.D., Burks, A.W., et al. (2021) Mechanisms of Oral Immunotherapy. *Clinical & Experimental Allergy*, **51**, 527-535. <https://doi.org/10.1111/cea.13824>
- [8] Wood, R.A., Sicherer, S.H., Vickery, B.P., et al. (2013) The Natural History of Milk Allergy in an Observational Cohort. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **131**, 805-812.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.10.060>
- [9] Jiménez-Saiz, R. and Patil, S.U. (2018) The Multifaceted B Cell Response in Allergen Immunotherapy. *Current Allergy and Asthma Reports*, **18**, 1-8. <https://doi.org/10.1007/s11882-018-0819-1>
- [10] Schoos, A.M.M., Bullens, D., Chawes, B.L., et al. (2020) Immunological Outcomes of Allergen-Specific Immunotherapy in Food Allergy. *Frontiers in Immunology*, **11**, Article ID: 568598. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.568598>
- [11] Jiménez-Saiz, R., Chu, D.K., Waserman, S., et al. (2017) Initiation, Persistence and Exacerbation of Food Allergy. In: *Allergy Prevention and Exacerbation*, Springer, Cham, 121-144. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-69968-4\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-319-69968-4_7)
- [12] Syed, A., Garcia, M.A., Lyu, S.C., et al. (2014) Peanut oral Immunotherapy Results in Increased Antigen-Induced Regulatory T-Cell Function and Hypomethylation of Forkhead Box Protein 3 (FOXP3). *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **133**, 500-510.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.12.1037>
- [13] Wood, R.A. (2016) Food Allergen Immunotherapy: Current Status and Prospects for the Future. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **137**, 973-982. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.01.001>
- [14] Esmailzadeh, H., Alyasin, S., Haghighat, M., et al. (2018) The Effect of Baked Milk on Accelerating Unheated Cow's Milk Tolerance: A Control Randomized Clinical Trial. *Pediatric Allergy and Immunology*, **29**, 747-753. <https://doi.org/10.1111/pai.12958>
- [15] Jiménez-Saiz, R., Belloque, J., Molina, E., et al. (2011) Human Immunoglobulin E (IgE) Binding to Heated and Glycated Ovalbumin and Ovomuroid before and after *in Vitro* Digestion. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **59**, 10044-10051. <https://doi.org/10.1021/jf2014638>
- [16] Nadeau, K.C., Schneider, L.C., Hoyte, L., et al. (2011) Rapid Oral Desensitization in Combination with Omalizumab Therapy in Patients with Cow's Milk Allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **127**, 1622-1624.

- <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.04.009>
- [17] Wood, R.A., Kim, J.S., Lindblad, R., *et al.* (2016) A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Omalizumab Combined with Oral Immunotherapy for the Treatment of Cow's Milk Allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **137**, 1103-1110.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.10.005>
- [18] Takahashi, M., Soejima, K., Taniuchi, S., *et al.* (2017) Oral Immunotherapy Combined with Omalizumab for High-Risk Cow's Milk Allergy: A Randomized Controlled Trial. *Scientific Reports*, **7**, Article No. 17453. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-16730-6>
- [19] Yee, C.S.K., Albuhairei, S., Noh, E., *et al.* (2019) Long-Term Outcome of Peanut Oral Immunotherapy Facilitated Initially by Omalizumab. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **7**, 451-461.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2018.09.015>
- [20] Nagakura, K., Sato, S., Miura, Y., *et al.* (2021) A Randomized Trial of Oral Immunotherapy for Pediatric Cow's Milk-Induced Anaphylaxis: Heated vs Unheated Milk. *Pediatric Allergy and Immunology*, **32**, 161-169. <https://doi.org/10.1111/pai.13352>
- [21] Virkud, Y.V., Burks, A.W., Steele, P.H., *et al.* (2017) Novel baseline Predictors of Adverse Events during Oral Immunotherapy in Children with Peanut Allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **139**, 882-888.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.07.030>
- [22] Petroni, D. and Spergel, J.M. (2018) Eosinophilic Esophagitis and Symptoms Possibly Related to Eosinophilic Esophagitis in Oral Immunotherapy. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, **120**, 237-240.e4. <https://doi.org/10.1016/j.anaai.2017.11.016>
- [23] Burk, C.M., Dellon, E.S., Steele, P.H., *et al.* (2017) Eosinophilic Esophagitis during Peanut Oral Immunotherapy with Omalizumab. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **5**, 498-501. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.11.010>
- [24] Wright, B.L., Fernandez-Becker, N.Q., Kambham, N., *et al.* (2018) Baseline Gastrointestinal Eosinophilia Is Common in Oral Immunotherapy Subjects with IgE-Mediated Peanut Allergy. *Frontiers in Immunology*, **9**, 2624-2624. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02624>
- [25] Muraki, M., Gleich, G.J. and Kita, H. (2011) Antigen-Specific IgG and IgA, but Not IgE, Activate the Effector Functions of Eosinophils in the Presence of Antigen. *International Archives of Allergy and Immunology*, **154**, 119-127. <https://doi.org/10.1159/000320226>
- [26] Brandström, J., Vetander, M., Sundqvist, A.C., *et al.* (2019) Individually Dosed Omalizumab Facilitates Peanut Oral Immunotherapy in Peanut Allergic Adolescents. *Clinical & Experimental Allergy*, **49**, 1328-1341. <https://doi.org/10.1111/cea.13469>
- [27] Cao, S., Borro, M., Alonzi, S., *et al.* (2021) Improvement in Health-Related Quality of Life in Food-Allergic Patients: A Meta-Analysis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, **9**, 3705-3714. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.05.020>
- [28] Chu, D.K., Wood, R.A., French, S., *et al.* (2019) Oral Immunotherapy for Peanut Allergy (PACE): A Systematic Review and Meta-Analysis of Efficacy and Safety. *The Lancet*, **393**, 2222-2232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)30420-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)30420-9)
- [29] Dunn Galvin, A., McMahon, S., Ponsonby, A.L., *et al.* (2018) The Longitudinal Impact of Probiotic and Peanut Oral Immunotherapy on Health-Related Quality of Life. *Allergy*, **73**, 560-568. <https://doi.org/10.1111/all.13330>