

# A földimogyoró-allergia okozta HALÁLOZÁS CSÖKKENTHETŐ

Dr. Endre László

Vasútegészségügyi Központ, Budapest

## AZ ÉTELALLERGIA GYAKORISÁGA

Az Egyesült Királyságban 1998 és 2018 között 101 891 kórházi felvétel történt anaphylaxia miatt, ebből 30 700-at ételallergia okozott, amelyből 152 volt halálos kimenetelű. A gyermekek között ennek 14%-át, a felnőttek között 20%-át földimogyoró okozta. Ez alatt a 10 év alatt az epinephrin autoinjektorok felírásának gyakorisága több mint háromszorosára nőtt, a halálozási ráta pedig 0,7%-ról 0,19%-ra csökkent<sup>1</sup>. Ételallergia vonatkozásában az Egyesült Államokban sem jobb a helyzet. Ott a 18 évesnél fiatalabbak 6–8%-a szenved tőle<sup>2</sup>.

## IMMUNTERÁPIÁS PRÓBÁLKOZÁSOK AZ ALLERGIA MÉRSÉKLÉSÉRE

Egészen természetes, hogy a légúti allergia mérséklésére már bevált allergén immunterápiát megpróbálták ételallergének esetében is alkalmazni. Földimogyoró-allergia esetében a per os immunkezeléssel szerzett tapasztalatokról két amerikai munkacsoport számolt be először egy 2012-ben rendezett kongresszuson.

*Virkud és mtsai.* 19 földimogyoró-allergiás (2–9 éves) gyermeket kezeltek per os földimogyoró kivonattal. Közülük 11 gyermek kezelése volt sikeres. Az eredményes kezelés a legfiatalabbakon és az alacsony IgE szintűeken volt megfigyelhető<sup>3</sup>.

Ugyanezen a kongresszuson *Arneson és mtsai.* 11 földimogyoró-allergiás beteg, átlagosan 77,6 hétig tartó kezelése során összesen 3 862 adag földimogyorót adtak be, amelyek közül 447 mellékhatást váltott ki, és ezekből 384 otthon fordult elő. Három otthoni mellékhatás olyan súlyos volt, hogy epinephrin autoinjekciós kezelést igényelt<sup>4</sup>.

## GYÁRI KÉSZÍTMÉNY A FÖLDIMOGYORÓ- ALLERGIA PER OS IMMUNKEZELÉSÉRE

Földimogyoró-allergia per os kezelésére földimogyoróból származó zsírtalanított port állított elő gyárilag a kaliforniai Brisbane-ben működő Aimmune Therapeutics cég. A kapszulákban vagy tasakokban 10 eltérő mennyiségű földimogyoró por van, melyeket emelkedő adagban kell bevenni.

A számomra hozzáférhető szakirodalom szerint a földimogyoróból származó zsírtalanított porral végzett immunkezelésről szóló első beszámoló 2018-ban jelent meg<sup>5</sup>, az amerikai gyógyszerügynökség (Food and Drug Administration, FDA) 2020-ban engedélyezte 4 és 17 év közötti gyermekek kezelésére és azóta már az Európai Unióban is forgalmazzák. A kezelés úgy történik, mint bármelyik hyposzenzibilizáció. Az első néhány, fokozatosan emelkedő adagot szájon keresztül, az orvosi rendelő-

ben adják be, majd otthon tovább növelik az adagot (300 mg-ig) és ezt ezután legalább 6 hónapon át adják.

Az Egyesült Államokban végzett első két klinikai vizsgálat röviden úgy összegezhető, hogy az ARTEMIS vizsgálat 175 résztvevőjének 58,3%-a tolerált 1000 mg földimogyorót a 9 hónapos kezelés végén<sup>6</sup>, míg a PALISADE felmérésbe tartozó 496 beteg közül a 12 hónapos kezelés végén 67,2% tolerált 600 mg-ot<sup>5</sup>. Sajnos komoly mellékhatások (epinephrin injekció adását szükségessé tevő anaphylaxia) is előfordultak és a betegek 10,5%-a kényszerült a kezelés abbahagyására valamilyen mellékhatás miatt. Ezek a következők voltak: hasfájás (3,8%), hányás (2,5%), hányinger (1,9%), szisztémás allergiás reakció (1,6%). A kezelést nem megszüntető, leggyakoribb mellékhatás a kezelték felét érintő hasfájás (49,4%), garatirritáció (40,7%), viszketés (33,7%), hányinger (33,2%), hányás (28,5%) és csalánkiütés (28,5%) volt.

A földimogyoróból származó zsírtalanított por nem adható súlyos vagy nem kontrollált asztmás betegnek, eosinophil oesophagitisben szenvedőnek, továbbá azoknak, akiknek már volt életet veszélyeztető anaphylaxiája földimogyorótól. 2021-ben a JACI-ban *Leonard és mtsai.* jó útmutatót közöltek a földimogyoróból származó zsírtalanított porral végzett immunkezelés gyakorlati kivitelezéséről, a kezelés veszélyeiről és az azok elhárításához szükséges felkészültségről<sup>7</sup>.

Rochesteri gyermekallergológusok 57 földimogyoró-allergiás (7–12 éves) gyermek szüleit kérdezték meg, hogy kérik-e a kezelést. 86%-uk a mellékhatásoktól való félelmei miatt nem kérte<sup>8</sup>.

#### AZ EPICUTAN IMMUNKEZELÉS TÖRTÉNETE

A szájon keresztül történő immunkezelés lehetséges, nagyon súlyos mellékhatásainak elkerülésére más módszert is kidolgoztak. A bőrön keresztül, epicutan módszerrel történő immunkezelésről (korábbi nevén: hyposensibilisatio) a számomra hozzáférhető szakirodalom sze-

rint az első beszámolót *Pautrizel és mtsai.* írták 1957-ben. Ők pollen- és háziporatká-allergiában szenvedő asztmások kezelésére használták úgy, hogy az allergénoldatot extrémén összekarcolt bőrre csepegtették fel<sup>9</sup>.

Ezt követően – sok évtizedes szünet után – svájci kutatók fűpollen-allergén okozta allergiás náthában szenvedő 37 felnőtt betegnél alkalmaztak epicutan immunterápiát 2006 márciusától 2007 decemberéig. Ők a fűpollen-allergént egy 3×5 cm-es kamrában, vazelinben vitték fel a felkar bőrére, de előtte a bőrt egy ragasztószalag hatszori letépésével elvékonyították. Eredményeiket placebóval ellenőrizték, kettős vak módszerrel értékelték ki. Az általuk kezelt 21 beteg nazális provokációs vizsgálatának eredménye szignifikánsan jobb lett, mint a 16 kontroll egyéné (az első év végén  $p=0,001$ , a második év végén  $p=0,003$ ). Közleményük 2009-ben a JACI-ban jelent meg<sup>10</sup>.

2017-ben – az *Allergy*-ben megjelent szerkesztőségi közleményből<sup>11</sup> ihletet merítve – két cikket is írtam az epicutan immunterápia lehetőségéről<sup>12,13</sup>. Akkor ez a kezelés még csak egyénileg, kísérleti szinten létezett, azóta már küszöbön áll a gyári készítmény közgyógyszer-tári bevezetése az egész Európai Unióban és az Egyesült Államokban egyaránt.

#### AZ EPICUTAN IMMUNTERÁPIA HATÁSMECHANIZMUSA ÉS ÁLLATKÍSÉRLETES EREDMÉNYEI

Magát az epicutan immunterápiát lehetővé tevő eszközt *Dioszeghy Vince* nevű honfitársunk és munkatársai találták ki, akik Franciaországban, a DBV Technologies cég kutatócsoportjában dolgoznak. Egereket túlérzékenyítettek háziporatkával, ovalbuminnal vagy földimogyoróval, majd ugyanezeket az egereket kezelték az általuk kifejlesztett epicutan immunterápiás módszerrel. A kezelés lényege, hogy a bőrt nem vékonyították el ragasztószalag többszöri letépésével, és száraz por anyagú allergént vittek be a bőrbe adjuváns nélkül. Az általuk kifejlesztett eszköz légmentesen tapad a bőrre, az allergénport elektrosztatikus úton rögzítik

egy polyethilén membránra (ez nem ér hozzá a bőrhöz), majd a keletkező verejtékcseppek hatására az allergén feloldódik, bejut az ép bőrbe és ott az antigén-prezentáló sejtek felveszik. Első közleményüket 2010-ben publikálták<sup>14</sup>.

A következő évben *Dioszeghy és mtsai.* már a hyposensibilisatio immunológiai mechanizmusát is ismertették. Eszerint az allergént az ép bőr stratum corneumjának legkülső rétegében lévő dendritikus sejtek (és kisebb mértékben a Langerhans sejtek) veszik fel (ezek antigén-prezentáló sejtek), majd néhány órán belül ezek a sejtek a legközelebbi nyirokcsomóba vándorolnak és ott regulatorikus T-sejtek termelését indítják be. Az allergén-specifikus IgE szint csökken, az allergén-specifikus IgG<sub>2a</sub> szint viszont nő<sup>15</sup>.

2012-ben ugyanez a munkacsoport már ki is próbálta az eszközt földimogyoróval szemben túlérzékeny tettegerek epicutan immunkezelésére<sup>16</sup>. Azt is megfigyelték, hogy a módszerük akkor igazán hatékony és biztonságos, ha ép bőrre viszik fel az általuk kreált speciális eszközzel az allergént. A korábbi eljárás során a bőrt ragasztószalag sokszori felragasztásával, majd letépésével elvékonyították. Szisztémás mellékhatástól (pl. anaphy-laxiás sokk-tól) azért nem kell tartani, mert a bőr stratum corneum rétegében nincsenek kapillárisok.

#### EPICUTAN IMMUNKEZELÉS EMBEREKEN, GYÁRILAG ELŐÁLLÍTOTT ESZKÖZZEL

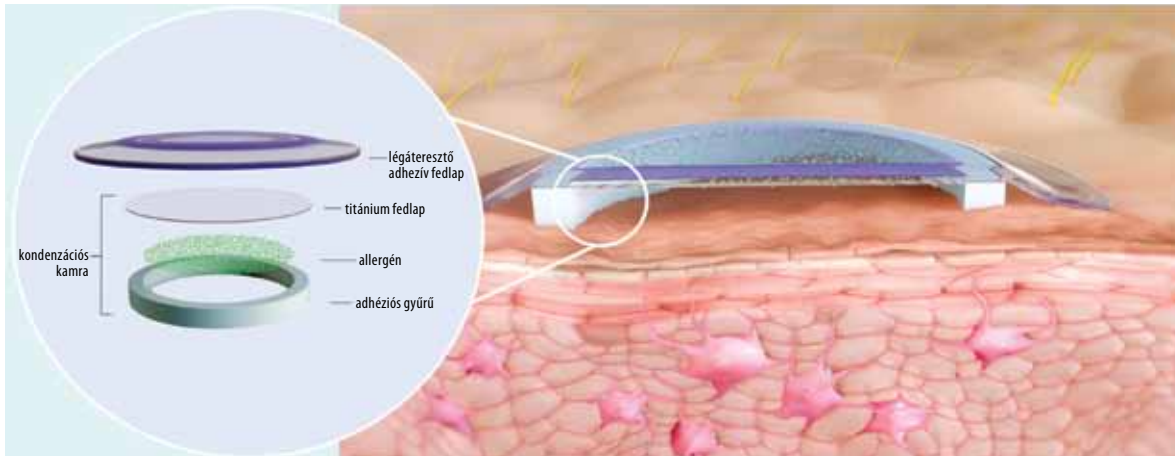
Az eszközt kifejlesztő DBV Technologies munkatársai 2012-ben egy kongresszuson már 100 (6–50 év közötti életkorú) földimogyoró-allergiás betegnél, földimogyoróval végzett 15 napos epicutan immunterápia biztonságosságáról tudtak beszámolni<sup>17</sup>.

A földimogyoró-allergiásokon a DBV által kifejlesztett speciális eszközzel végzett epicutan immunterápia első, fázis 1-es eredményeit ismertető cikk 2016-ban (a szerkesztőhöz írott levél formájában) ugyancsak a JACI-ban jelent meg<sup>18</sup>. 40 felnőtt, 20 serdülő (12–17 év közötti) és 10 gyermek (6–11 éves) aktív kezelést, 20 má-

sik felnőtt placebo-t kapott. A dózisokat fokozatosan emelték 20, 100, 250 és 500 µg-ra (a gyermekek nem kaptak 500 µg-ot). Súlyos általános reakció nem fordult elő, senkinek sem kellett epinephrint adni. Az allergénbevitel által kiváltott helyi reakciók (viszketés, bőrpír, bőrduzanat, csalánkiütés) nem voltak súlyosak. Egy gyermek hagyta abba a kezelést (250 µg adagot elérve) hányás, szemviszketés, orrdugulás és garatirritáció miatt, két felnőtt pedig a helyi kellemetlen érzés miatt. Megállapították, hogy a kezelés minden vizsgált életkorban biztonságos<sup>18</sup>.

*Jones és mtsai.* 2017-ben már nemcsak az eljárás biztonságosságáról, hanem az 52 hetes kezelés eredményességéről is beszámolhattak<sup>19</sup>. Több amerikai központban, összesen 74 (4–25 év közötti) földimogyoró-allergiás egyént kezeltek. Közülük 25 csak placebo-t, 24 100 µg-os, 25 pedig 250 µg-os földimogyoró kivonatot kapott. A dózist a bőr-kontaktus időtartamával szabályozták. Az első héten napi 3, a 2. héten 6, a 3. héten 12 órára kellett felhelyezni a kar vagy a hát bőrére az allergén bevitelére szolgáló speciális „kamrát”. A 22. naptól pedig a nap 24 órájában folyamatosan rajta kellett hagyni, de úgy, hogy a helyeket váltogatni kellett. Az 52. hét végén a kontrollok közül 3 (12%), a 100 µg-mal kezeltek közül 11 (46%), a 250 µg-mal kezeltek közül 12 (48%) tolerált per os provokáció során a kiindulási értéknél nagyobb földimogyoró adagot. A kontrollhoz viszonyított javulás mértéke erősen szignifikáns ( $p=0,005$  és  $p=0,003$ ). A legjobb eredményt a 11 évesnél fiatalabb gyermekeknél érték el. Mellékhatást (általában mérsékelt fokú helyi reakciót) a kontrollok 14,1%-ánál, míg a kezeltek 80%-ánál észleltek. A helyi reakciókat orális és helyi antihisztammal és szükség esetén 1%-os (helyileg adott) hydrocortisonnal kezelték. A földimogyoró-specifikus IgG<sub>4</sub> szintje és az IgG<sub>4</sub>/IgE arány a kezeltekben nőtt, ezzel egy időben csökkent a basophil aktiváció mértéke és a földimogyoró-specifikus Th2-es citokinek termelése<sup>19</sup>.

Ugyancsak 2017-ben számoltak be egy 22 amerikai központban, placeboval ellenőrzött, kettős vak módszerrel végzett két éves vizsgá-



**1. kép:** A földimogyoró-allergiások speciális epicutan immunterápiájának vázlata (Forrás: www.dbv-technologies.com)

lat eredményeiről<sup>20</sup>. A vizsgálatba összesen 221 (6–55 év közötti életkorú) földimogyoró-allergiás egyént vontak be. 56-an placebót, 53-an 50 µg, 56-an 100 µg és 56-an 250 µg földimogyoróport kaptak. Az első héten napi 3, a másodikon napi 6, a harmadikon napi 12, a 22. naptól pedig napi 24 órán át kellett a „kamrát” folyamatosan használni. Az első év végén a kontrollokhoz képest szignifikánsan jobb eredményt csak a 250 µg-ot használó csoportban értek el és a legkedvezőbb javulási arányt (53,6%) ebben a (fázis 2b) vizsgálatban is a legfiatalabb korosztályban (6–11 év) észlelték. Életet veszélyeztető súlyos mellékhatás nem fordult elő, de a vizsgáltak 0,9%-a hagyta abba a kezelést valamilyen helyi mellékhatás miatt<sup>20</sup>.

2019-ben egy kifejezetten fiatal (4–11 éves) gyermekeken végzett, fázis 3-as vizsgálat eredményét publikálta a JAMA<sup>21</sup>. Öt ország 31 allergológiai központjában 238 gyermek 250 µg földimogyorót, 118 pedig placebót kapott 12 hónapon át. A súlyos anaphylaxiás reakcióra hajlamosakat és a nem kontrollált asztmásokat nem vették be a felmérésbe. A kezelést akkor tekintették sikeresnek, ha azok a gyermekek, akiknek kezdetben 10 mg-nál kevesebb fehérje elfogyasztása is elegendő volt az allergiás tünetek kiváltásához, a 12. hónap végén már legalább 300 mg-ot bírtak elviselni, azok pedig akik kezdetben csak 10–300 mg-ot toleráltak, a 12. hónap végén 1000 mg-tól sem betegedtek meg. Ilyen kritériumok alap-

ján az aktív kezelést kapóknak a 35,3%-át, míg a placebo csoportosoknak a 13,6%-át lehetett sikeresnek minősíteni, a kettő közötti különbség erősen szignifikáns ( $p=0,001$ ). A kezelték 95,4%-ában, a kontrollok 89%-ában alakult ki adverz hatás, ami többnyire helyi viszketés, bőrpír vagy duzzanat volt. A 238 aktív kezelést kapó gyermek közül 8-nál enyhe vagy mérsékelt súlyosságú anaphylaxiás reakció lépett fel, de közülük négy nem igényelt epinephrin injekciót. Összesen négy gyermek hagyta abba a kezelést valamilyen mellékhatás miatt. A helyi reakciókat nagy valószínűség szerint maga a 24 órán tartó leragasztás váltja ki (nem az allergén), hiszen ez a placebót kapókon is nagyon gyakori volt. A szerzők úgy vélték, ha a kezelés 12 hónapnál tovább tartana, feltételezhetően a végkifejlet még kedvezőbb lenne<sup>21</sup>.

Az elgondolást tett követte, a kezelést még két évig folytatták 141 gyermeknél. 36 hónap után 51,8%-uk 1000 mg-nál nagyobb földimogyoró adagot tudott elviselni (az első év végén ez „csak” 40,4% volt). 19 gyermek (13,5%) 5444 mg-ot is tolerált. A medián kumulatív reaktív dózis 144 mg-ról 944 mg-ra emelkedett. A kezelés második és harmadik évében egyáltalán nem volt szükség epinephrinre és a helyi reakciók erőssége is csökkent az idő előrehaladtával. Valamilyen mellékhatás miatt csak 1%-uk hagyta abba a kezelést a második év során<sup>22</sup>.

2020-ban az Allergy-ben is megjelent egy közlemény amerikai szerzőktől az ételallergiák

(köztük a földimogyoró-allergia) kezelési lehetőségeiről és itt a szájon át történő immunkezelés mellett kiemelten tárgyalják az epicutan kezeléssel addig elért eredményeket<sup>23</sup>.

*Philippe Begin* (Montrealból) egy kongresszuson számolt be a 4–11 éves, földimogyoró-allergiás gyermekek 12 hónapig tartó, 250 µg-mal történő epicutan immunterápiájáról<sup>24</sup>. Hasonlóan allergiás, de epicutan immunterápiát nem kapó kontrollokat is vizsgált. Azt tapasztalta, hogy erősen szignifikáns különbség volt a kezelték és a placebót kaptak között a kezelés végén mind az általános, minden szervrendszert érintő tünetekben ( $p < 0,001$ ), mind a szervspecifikus (nehézlégzés, cardiovascularis és laryngealis tünetek, hányás és hasmenés) tünetekben ( $p = 0,016$ ). Végezetül azt állapította meg, hogy a 250 µg-mal történő epicutan immunterápia mérsékli az allergiás reakció súlyosságát<sup>24</sup>.

Amerikai, ausztrál és francia szerzők közös közleményt jelentettek meg 2021-ben az epicutan immunterápiáról<sup>25</sup>. Ebben megállapították, hogy a kezelés annál hatásosabb, minél fiatalabb életkorban kezdik el. 124 földimogyoró-allergiás egyén részesült legalább 36 hónapon át epicutan immunterápiában és közülük 29-nek nem lett tünete 1440 mg földimogyoró elfogyasztása után sem. Ebből a 29-ből 21 5–11 év közötti gyermek volt. A kezelés abbahagyása után két hónappal még mindig toleránsak voltak az 1440 mg-ra. Az egyik szerző, *Brown-Whitehorn* a philadelphiai gyermekkórházban azt tapasztalta, hogy az általa epicutan immunterápiával kezelt 15 gyermek közül 12 a mindennapi étrendjébe is beiktathatott földimogyorót. Arra következtettek, hogy legalább a betegek egy részénél hosszas epicutan immunterápiával elérhető a deszenzitisatio és ennek a hosszas kezelésnek semmilyen súlyos mellékhatása nem volt.

*Scurlock és mtsai.* (túlnyomórészt gyermekgyógyászok) három éven át tartó epicutan immunterápia során azt tapasztalták, hogy a legfiatalabb gyermekek reagáltak a legjobban<sup>26</sup>. Az általuk vizsgált 75 (4–25 éves) földimogyoró-allergiás beteg három csoportra osztották. 25

placebót, 25 100 µg, míg 25 másik 250 µg földimogyorót kapott epicutan immunterápiás eljárással 52 héten át. Ezt követően összesen 130 hétig valamennyien 250 µg-os aktív kezelésben részesültek. Összesen 59-en folytatták a kezelést 130 hétig (a placebóval kezdő 25-ből 18-an, a 100 µg-mal kezdők közül is 18-an, a végig 250 µg-ot kapó 25-ből 23-an). Akkor nyilvánították sikeresnek a kúrát, ha per os provokáció során 5044 mg földimogyoró fehérjét toleráltak a betegek. Eszerint a végig 250 µg-ot kapók között volt legmagasabb a sikerráta (25-ből 9, azaz 36%). Az 52. és 130. hét végén mért értékek között nem volt szignifikáns különbség, kivéve a 18 legfiatalabb (4–11 éves) beteg esetét. Náluk az 52. hét végén 18-ből 5 volt toleráns, míg a 130. hét végére 50%-uk (9 gyermek) vált azzá. Ha külön vizsgálták a kezelés kezdetén 7 évesnél fiatalabb 9 gyermeket, közülük 6 lett toleráns a kezelés végére (ha végig 250 µg-ot kaptak). Valamennyi vizsgált egyént figyelembe véve, azoknak az átlagéletkora, akik sikeresen fejezték be a kezelést 6,2 év volt, akiknél pedig nem sikerült a hyposensibilisatio, azoknak 9,4 év. A kettő között a különbség erősen szignifikáns ( $p < 0,001$ ). Valamennyi beteget figyelembe véve, a kezdetben 11,5 mg-os tolerálható adag a kezelés végére 141,5 mg-ra emelkedett. A kezelés során nem csökkent szignifikáns mértékben a prick bőrpróba pozitivitásának mértéke. A basophil aktiváció aránya csökkent ugyan, de ez a változás nem volt szignifikáns. Szignifikánsan nőtt viszont a földimogyoróval szembeni allergén-specifikus IgG<sub>4</sub> és Ara h 2 szintjük már az 52. hét végére, és ez így is maradt a kezelés végéig. Epinephrin beadást szükségessé tevő generalizált mellékhatás nem fordult elő. A helyi bőrreakciók különböző súlyosságú bőrpír, viszketés és bőrduzzanat voltak.

Az eredményeiket összefoglalva azt állapították meg, hogy ha lehet, akkor érdemes már nagyon fiatal gyermekkorban megkezdeni az epicutan immunterápiát és 250 µg-ot célszerű használni. Az egy évnél hosszabb kezelés eredményessége nő, a mellékhatások viszont nem rosszabbodnak<sup>26</sup>. ■



## IRODALOM

1. Conrado AB, Ierodiakono D, Gowland MH, et al. Food anaphylaxis in the United Kingdom: analysis of national data, 1998-2018. *BMJ* 2021; 372: n251.
2. Gupta RS, Warren CM, Smith BM, et al.: The public health impact of parent-reported childhood food allergies in the United States. *Pediatrics* 2018; 142: e20181235.
3. Virkud Y, Chin S, Kamilaris N, et al. Predictors of clinical tolerance after peanut oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 131(2): AB91.
4. Arneson A, Feldman M, Bird JA. Safety of peanut oral immunotherapy (OIT) using a modified dosing protocol. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 131(2): AB91.
5. PALISADE Group of Clinical Investigators, AR101 oral immunotherapy for peanut allergy. *N Engl J Med* 2018; 379(21): 1991-2001.
6. O'B Hourihane J, Beyer K, Abbas A, et al. Efficacy and safety of oral immunotherapy with AR101 in European children with a peanut allergy (ARTEMIS): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2020; 4: 728-739.
7. Leonard SA, Laubach S, Wang J. Integrating oral immunotherapy into clinical practice. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147:1-13.
8. Mustafa SS, Patrawala S. Real world adoption of FDA-approved peanut oral immunotherapy with Palforzia. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147(2): AB108.
9. Pautrizel R, Cabanieu G, Bricaud H, et al. Allergenic group specificity, therapeutic consequences in asthma, specific desensitisation method by epicutaneous route. *Sem Hop* 1957; 33: 1394-1403.
10. Senti G, Graf N, Haug S, et al: Epicutaneous allergen administration as a novel method of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 997-1002.
11. Killingbeck SS, Ge MQ, Haczku A. Patching it together: epicutaneous vaccination with heat labile *Escherichia coli* toxin against birch pollen allergy. *Allergy* 2017; 22: 5-8.
12. Endre L. Új, epicutan módszer az allergia oki kezelésére. *Orv Hetil* 2017; 158: 895-899.
13. Endre L. Epikután hiposzzenzibilizáció. *Amega* 2017; 24(2): 17-20.
14. Mondoulet L, Dioszeghy V, Ligouis M, et al. Epicutaneous immunotherapy on intact skin using a new delivery system in a murine model of allergy. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 659-667.
15. Dioszeghy V, Mondoulet L, Dhelft V, et al. Epicutaneous immunotherapy results in rapid allergen uptake by dendritic cells through intact skin and downregulates the allergen-specific response in sensitized mice. *J Immunol* 2011; 186: 5629-5637.
16. Mondoulet L, Dioszeghy V, Puteaux E, et al. Intact skin and not stripped skin is crucial for the safety and efficacy of peanut epicutaneous immunotherapy (EPIT) in mice. *Clin Translat Allergy* 2012; 2: 22-34.
17. Agbotounou W, Martin L, Dupont B, et al. Epicutaneous immunotherapy (EPIT) is safe for the treatment of peanut allergy in allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 131(2): AB91.
18. Jones SM, Agbotounou WK, Fleischer DM, et al. Safety of epicutaneous immunotherapy for the treatment of peanut allergy: A phase 1 study using the Viaskin patch. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137: 1258-1261.
19. Jones SM, Sicherer SH, Burks AW, et al. Epicutaneous immunotherapy for the treatment of peanut allergy in children and young adults. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 139: 1242-1252.
20. Sampson HA, Shreffler WG, Yang WH, et al. Effect of varying doses of epicutaneous immunotherapy vs placebo on reaction to peanut protein exposure among patients with peanut sensitivity. A randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318(18): 1798-1809.
21. Fleischer DM, Greenhawt M, Sussman G, et al. Effect of epicutaneous immunotherapy vs placebo on reaction to peanut protein ingestion among children with peanut allergy. The PEPTIES randomized clinical trial. *JAMA* 2019; 321(10): 946-955.
22. Fleischer DM, Shreffler WG, Campbell DE, et al. Long-term, open-label extension study of the efficacy and safety of epicutaneous immunotherapy for peanut allergy in children: PEOPLE 3-year results. *J Allergy Clin Immunol* 2020; 146: 863-874.
23. Kim EH, Burks AW. Food allergy immunotherapy: oral immunotherapy and epicutaneous immunotherapy. *Allergy* 2020; 75: 1337-1346.
24. Begin P. Reduction in severity following 12 months of epicutaneous immunotherapy for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147(2): AB108.
25. Brown-Whitehorn TF, de Blay F, Spergel JM, al. Sustained unresponsiveness to peanut after long-term peanut epicutaneous immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2021; 8: 524-526.
26. Scurlock AM, Burks AW, Sicherer SH, et al. Epicutaneous immunotherapy for treatment of peanut allergy: follow-up from the consortium for food allergy research. *J Allergy Clin Immunol* 2021; 147: 992-1003.