



Journal Scan

Behandeling van rinitis medicamentosa met fluticasonpropionaat

Bron: Elwany S, Abdel-Salaam S. Treatment of rhinitis medicamentosa with fluticasone propionate – an experimental study. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2001;258,116-9.

Door: Dr. S. van der Baan, KNO-arts, Ziekenhuis Gooi-Noord

In deze studie werd bij proefdieren (cavia's) een rhinitis medicamentosa opgewekt door gedurende 8 weken 0,05% naphthazoline nitraat toe te dienen. Histologisch en electronen-microscopisch onderzoek van het neusslijmvlies laat voor rhinitis medicamentosa kenmerkende veranderingen zien zoals uitgesproken intercellulair oedeem epitheliaal en sub-epitheliaal, toegenomen aantal slijmbekercellen, stuwung in capillairen en verloren contact tussen endotheelcellen. Na twee weken fluticasonpropionaat (50 mg/dag) bleken deze histopathologische veranderingen vrijwel verdwenen.

De auteurs concluderen dat een nasaal steroïd, i.e. fluticasonpropionaat, met succes een rhinitis medicamentosa kan bestrijden.

Commentaar:

Rhinitis medicamentosa ('otrivinisme') komt veel voor en de therapeutische interventie bestaat slechts uit het staken van het gebruik van decongestiva, vaak tijdelijk ondersteund door een lokaal steroïd. Deze studie geeft ondersteuning aan een dergelijk beleid. Opgemerkt moet worden dat de in deze studie gebruikte dosering erg hoog is (doorberekend voor de mens: 10 mg/dag). In de gebruikelijke doseringen (200-400 mg/dag) blijken nasale steroïden vaak moeilijk de afkickverschijnselen na het stoppen van de decongestiva te kunnen onderdrukken, mogelijk moet de dosering dus tijdelijk worden verhoogd.

Behandeling van therapieresistente atopische dermatitis met de 'wet-wrap' therapie en verdunde lokale corticosteroïden

Bron: Devillers AC, de Waard-van der Spek FB, Mulder PG, Oranje AP. Treatment of refractory atopic dermatitis using 'wet-wrap' dressings and diluted corticosteroids: results of standardized treatment in both children and adults. *Dermatology* 2002;204:50-5.

Door: Dr. E.G. Langeveld-Wildschut, dermatoloog, Ziekenhuis Hilversum

Deze studie werd verricht om de effecten van de zogenaamde 'wet-wrap' verband therapie in combinatie met verdunde lokale corticosteroïden bij patienten met therapieresistent atopisch eczeem te evalueren. Na een bad van 5-10 minuten met badolie werd verdunde (1:19 tot 1:4) fluticasonpropionaat 0,05% crème aangebracht, vervolgens werd de huid bedekt met respectievelijk natte (buis)verbanden, en droge buisverbanden. De natte verbanden werden elke 2-3 uur opnieuw bevochtigd met water. Voor een meer gedetailleerde beschrijving van deze methode verwijs ik naar het artikel. De resultaten van deze behandeling en de bijwerkingen van deze therapie werden beoordeeld in een groep van 14 kinderen en 12 volwassenen met ernstig therapieresistent constitutioneel eczeem.

De huidafwijkingen verbeterden bij alle patienten dramatisch na 1 week behandeling tijdens een ziekenhuisopname. In beide groepen werd een significant verlaagde cortisol ochtendspiegel aangetoond. Bij 2 volwassenen was de serum cortisolspiegel tijdelijk verlaagd tot < 200 nmol/l. Bij 1 van hen werd een suppressie van de bijnierschors aangetoond tijdens de follow-up. Een nieuwe exacerbatie van het eczeem verhinderde bij 2 kinderen en 3 volwassenen de lange termijn behandeling thuis. Verdere complicaties waren folliculitis (n=1), en een *Pseudomonas aeruginosa* infectie (n=1).

Commentaar:

Bij de 'wet-wrap' methode wordt een verdunde corticosteroidcrème of indifferente crème gecombineerd met vochtige buisverbanden. De methode kan zowel klinisch als poliklinisch worden toegepast. Indicaties voor het toepassen van de 'wet-wrap' methode zijn chronische, sterk jeukende huidaandoeningen, welke onvoldoende reageren op de gangbare therapieën. In de hierboven samengevatte publicatie wordt de methode zeer succesvol toegepast bij volwassen en jeugdige patiënten met ernstig atopisch eczeem. De werking van de therapie wordt verklaard doordat (a) de ontstekingsreactie in de huid verminderd door betere penetratie van het corticosteroid, (b) de huid beschermd wordt tegen krabben, en (c) de jeuk verminderd door het koelend effect. Tevens zou rehydratie plaats vinden door het toepassing van indifferente crèmes.

De belangrijkste bijwerking van deze therapie is een (tijdelijke) onderdrukking van de eigen cortisolproductie in de bijnierschors. Toepassen van lage concentraties van lokale steroïden, zoals beschreven in de studie van Devillers *et al.*, verkleinen het risico op het optreden van deze bijwerking. Toch wordt in hun studie bij 1 van de 25 patiënten een onderdrukking van de bijnierschors aangetoond. Het is daarom belangrijk tijdens de 'wet-wrap' therapie te letten op het mogelijk optreden van deze bijwerking. De 'wet-wrap' methode kan een welkome aanvulling zijn bij de behandeling van patiënten met ernstig atopisch eczeem.

Lokale corticosteroiden onder 'wet-wrap' verbanden bij atopische dermatitis

Bron: Schnopp C, Holtmann C, Stock S, Remling R, Folster-Holst R, Ring J, Abeck D. *Topical steroids under wet-wrap dressings in atopic dermatitis--a vehicle-controlled trial. Dermatology 2002;204:56-9.*

Door: Dr. E.G. Langeveld-Wildschut, dermatoloog, Ziekenhuis Hilversum

De 'wet-wrap' verband techniek is effectief gebleken bij patiënten met een exacerbatie van atopisch eczeem. In deze studie werd in een gecontroleerde

trial het effect vergeleken van de 'wet-wrap' methode in combinatie met ofwel een corticosteroid bevattend preparaat (mometason furoaat 0,1%) ofwel met de basis zalf zonder corticosteroid.

Hiertoe werden 20 kinderen met actieve eczeemlesies in de leeftijd van 2-17 jaar tweemaal per dag behandeld met 'wet-wrap' methode. Het atopisch eczeem verbeterde significant bij beide therapieën; echter het resultaat was significant beter bij de groep behandeld met mometason furoaat ($p < 0,01$). Het transepidermale waterverlies verbeterde bij beide groepen. De kolonisatie met *Staphylococcus aureus* verminderde ook gedurende de eerste 3 dagen bij beide groepen.

Commentaar:

Deze studie toont aan dat het toepassen van de 'wet-wrap' methode een effectieve methode is bij de behandeling van atopisch eczeem zowel met als zonder het gebruik van lokale corticosteroiden. Zoals te verwachten was, werkt de toepassing van deze techniek in combinatie met lokale corticosteroiden beter dan in combinatie met de basiszalf alleen.

Systemische activiteit van inhalatiesteroiden bij 1 tot 3 jaar oude kinderen met astma

Bron: Anhoj J, Bisgaard AM, Bisgaard H. *Systemic activity of inhaled steroids in 1- to 3-year-old children with asthma. Pediatrics 2002;109:e40-0.*

Door: Dr. M.O. Hoekstra, kinderarts, Wilhelmina Kinderziekenhuis

Inhalatiesteroiden (ICS) worden veel voorgeschreven aan kinderen. Effecten en neveneffecten van deze medicatie bij kinderen met recidiverende lagere luchtwegklachten zijn goed beschreven, maar dan alleen bij kinderen ouder dan 6 jaar. Anhoj *et al.* onderzochten de systemische activiteit van 4 weken behandeling met ICS bij kinderen op de leeftijd van 1 tot 3 jaar en vergeleken daar bij de 2 meest gebruikte ICS, te weten fluticasonpropionaat (FP) per Babyhaler (200 µg 2dd) en budesonide (Bud) per NebuChamber (200 µg 2dd). In een placebo-gecontroleerde gerandomiseerde, dubbelblinde, dubbel-dummy cross-over studie includeerden zij

40 kinderen (20 meisjes) met reciverend astma met een gemiddelde leeftijd van 2,4 jaar. Exclusiecriteria waren het doormaken van een exacerbatie (minstens 3 doses β 2-mimetica per dag gedurende 3 dagen) en het hebben van koorts gedurende 3 dagen op het moment van inclusie. Als maat voor systemische activiteit werd genomen de knemometrie en het op een gestandaardiseerde manier meten van de onderbeenslengte. De toename van de onderbeenslengte bedroeg 85,45 respectievelijk 35 μ m per dag voor achtereenvolgens de placebo-, de budesoniden- en de fluticasongroep, waarbij alleen het verschil tussen de beide ICS groepen en de placebogroep statistisch significant was en niet het verschil tussen de beide ICS groepen. De auteurs concluderen dat de beide ICS systemisch actief zijn bij kinderen met een leeftijd tussen de 1 en 3 jaar en adviseren om deze reden studies naar het voorkomen van klinische neveneffecten van ICS.

Commentaar:

Het betreft hier de eerste studie naar het voorkomen van systemische effecten bij kinderen jonger dan 3 jaar. Het betreft hier een goed uitgevoerde studie waarbij slechts enkele opmerkingen te maken zijn. Allereerst is niet duidelijk aangegeven is wat hier bedoeld wordt met 'astma', daar het algemeen bekend is dat deze diagnose lastig is bij kinderen op deze leeftijd en bovendien de meeste van deze kinderen met astma-achtige klachten uiteindelijk geen astma zullen ontwikkelen. Dat maakt de vertaling van de studieresultaten naar de praktijk niet eenduidig. Ten tweede is het opvallend dat van FP een gelijke nominale dosis gegeven is als van Bud, terwijl het algemeen aangenomen wordt dat een halve dosis FP equipotent is aan een hele dosis Bud. Derhalve zou het effect van FP op de knemometrie bij gebruik van equipotente doseringen theoretisch lager kunnen uitvallen. En als laatste is er de vraag wat de precieze relevantie is van de bevindingen van de onderzoekers in deze studie. Nog steeds is het zo dat de precieze betekenis van knemometrie niet vaststaat, en hetzelfde geldt voor een 'systemisch effect'. Wat betekent dat voor het kind met astma en hoe verhoudt dat zich tot het 'gewenste' effect van ICS op de astma van het kind? Dergelijke studies zijn een vereiste in deze leeftijdsgroep, alvorens het voorschrijfbeleid bij deze kinderen te veranderen.

Geen effect van orale behandeling met *Lactobacillus rhamnosus* op berken-pollenallergie

Bron: Helin T, Haahtela S, Haahtela T. No effect of oral treatment with an intestinal bacterial strain, *Lactobacillus rhamnosus* (ATCC 53103), on birch-pollen allergy: a placebo-controlled double-blind study. *Allergy* 2002;57:243-6.

Door: Dr. M.O. Hoekstra, kinderarts, Wilhelmina Kinderziekenhuis

Van behandeling met probiotica is gesuggereerd dat het orale tolerantie bewerkstelligt, en op die manier een reducerend effect kan hebben op de incidentie en de ernst van allergische aandoeningen. Veelbelovende resultaten zijn gezien bij kleine kinderen met voedingsallergie en bij kinderen met eczeem. Helin *et al.* onderzochten het effect van probiotica op intermitterende rhinoconjunctivitis en mild astma bij 38 jong-volwassenen en tieners met berkenpollen- en appelallergie, waarvan 5 de studie niet afmaakten. Exclusiecriteria waren het bekend zijn met een andere pollenallergie, het krijgen van immunotherapie, langdurig medicatiegebruik, roken, zwangerschap, antibioticagebruik rond het onderzoek en het gebruik van probioticaproducten. In een dubbel-blind gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde opzet werd gedurende ruim 5 maanden door alle deelnemers minstens 5×10^9 colony-forming units *Lactobacillus rhamnosus* of placebo ingenomen vooraf, gedurende en na het berkenpollen seizoen. De uitkomstvariabelen waren symptoomscore kort voor, gedurende en enkele weken na de studie, het gebruik van anti-allergische medicatie, en een orale appel-belastingstest. De onderzoekers vonden geen significant verschil in de beschreven uitkomstvariabelen tussen de interventie- en de controlegroep. Anti-allergische medicatie werd vaker gebruikt in de interventiegroep dan in de controlegroep, alhoewel dit verschil net niet significant was ($p=0,06$). De conclusie van de onderzoekers luidt dat de afwezigheid van een effect mogelijk veroorzaakt is door het lage aantal patiënten.

Commentaar:

De voor de hand liggende vraag is natuurlijk

waarom er in deze studie geen effect werd gevonden, terwijl dat in andere studies wel het geval was. Hiervoor zijn verschillende redenen aan te geven waarvan de auteurs er enkele ook bespreken. Was de doseringen probiotica te laag? Was de studieduur te kort? Is *Lactobacillus rhamnosus* wel de beste keus als probioticum? Of werken probiotica niet meer als sensibilisatie reeds heeft plaatsgevonden? Allemaal onderwerpen die nader uitgezocht dienen te worden. Een paar opmerkingen zou ik willen plaatsen bij de studie en bij het artikel. Ondanks dat de studie goed uitgevoerd is heeft ze toch mijns inziens 1 tekortkoming. Het is een gemiste kans dat er niet gekeken is naar de reactie van het immuunsysteem op de behandeling. De meeste van de probiotica experimenten zijn van het 'black-box type': er wordt iets toegediend aan de ene kant en de reactie wordt gemeten aan de andere kant. Wat er tussenin gebeurd is niet duidelijk. Verder bevat het artikel een inconsequentie. In het abstract geven de auteurs het lage aantal patiënten aan als oorzaak van het ontbreken van een behandelingseffect. Maar in de discussie ontkrachten ze dit argument (mijn inziens terecht) met een post-studie powerberekening. Een tweede punt van discussie in de bespreking is de relatie van een probiotica-effect en de hygiënehypothese. Mijns inziens kan behandeling met probiotica gezien worden als een vorm van immunomodulatie, die los staat van de hygiëne hypothese. Dit laatste is wel belangrijk, daar er in toenemende mate getwijfeld wordt aan de waarde van de hygiëne-hypothese.

Adrenaline zelf klaarmaken voor injectie bij anafylaxis, is dit praktisch uitvoerbaar en veilig?

Bron: Simons FER, Chan ES, Gu X, Simons KJ. Epinephrine for the out-of-hospital (first-aid) treatment of anaphylaxis in infants: is the ampule/syringe/needle method practical? *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:1040-4.

Door: Dr. H. de Groot, internist-allergoloog, Erasmus MC, Rotterdam

De eerste hulp behandeling van een ernstige anafylactische reactie bestaat uit het zo snel mogelijk toedie-

nen van adrenaline. Hiertoe zijn twee auto-injectoren ontwikkeld, de Epipen® (bevattende 0,3 mg adrenaline) en de Epipen® Junior (bevattende 0,15 mg adrenaline). Voor kinderen dient men 0,01 mg/kg lichaamsgewicht adrenaline toe te dienen, derhalve is de Epipen® Junior voor kinderen tot 10 kg - het gewicht bij een leeftijd waarop meestal allergie en anafylaxis optreedt - te hoog gedoseerd. Een alternatief zou kunnen zijn om de ouders ampullen/injecties/training te geven zodat zij zelf de adrenaline kunnen doseren en toedienen. Is dit echter praktisch gezien een goede oplossing in een panieksituatie waarbij haast geboden is?

Met deze vraag heeft de groep van Simons uit Canada zich bezig gehouden in dit artikel. Training werd gegeven aan 18 ouders (zonder medische achtergrond) van anafylactische kinderen en er werd een nood-situatie nagebootst waarbij de ouders op de juiste manier zo snel mogelijk de adrenaline moesten klaarmaken. Acht items werden gecontroleerd en de tijd die nodig was werd met een stopwatch gecontroleerd en vergeleken met 3 controlegroepen, 18 kinderartsen in opleiding, 18 verpleegkundigen en 18 EHBO-verpleegkundigen.

De items waren:

1. tegen de ampul adrenaline tikken zodat alle vloeistof naar de bodem is
2. de ampul voorzichtig breken
3. de steriele naald uit de verpakking halen
4. de naald uit zijn omhulsel halen
5. naald in de ampul steken en de adrenaline opzuigen
6. naald omhoog houden, lucht uit de spuit tikken
7. precies 0,09 ml afmeten (het voorbeeld kind was 9 kg)
8. de adrenaline injecteren.

Voor de punten 2 en 6 bleken moeilijk te zijn voor de ouders, waarbij iedereen aangaf dat in een echte noodsituatie wellicht een en ander nog slechter gedaan zou worden (haast, paniek, trillende handen, zwetende handen e.d.). Ook wat betreft tijd werd er slecht gepresteerd door de ouders: gemiddeld 142 seconden (= 2¹/₂ minuut) verstreken voordat de adrenaline werd toegediend. Dit was voor de kinderartsen in opleiding 52 seconden, de verpleegkundigen 40 seconden en (geruststellend) de EHBO-verpleegkundigen 29 seconden.

De onderzoekers concluderen dat ondanks de voordelen van de ampul/injectie methode (adequate dosering, factor 100 goedkoper, meerdere doses te geven) deze techniek in de praktijk buiten het ziekenhuis nadelig uitpakt in een (paniek) situatie waarbij morbiditeit en mortaliteit afhankelijk is onder andere van tijd. Zij pleiten voor meerdere Epipen® 'Junioren' waarbij gedacht kan worden aan doseringen van 0,05 en 0,10 mg adrenaline.