



Journal Scan

Premedicatie met antihistaminica kan de effectiviteit van immunotherapie met insectengif verhogen

Bron: Muller U, Hari Y, Berchtold E. *Premedication with antihistamines may enhance efficacy of specific-allergen immunotherapy.* *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:81-6.

Door: Dr. H. de Groot, allergoloog, Academisch Ziekenhuis Rotterdam

Antihistaminica worden toegediend bij specifieke allergenen immunotherapie om het risico op bijwerkingen te verkleinen. In hoeverre de effectiviteit hierdoor wordt beïnvloed is nog niet eerder onderzocht.

De groep van Muller uit Bern heeft gekeken naar het effect van premedicatie met Fexofenadine op de effectiviteit van immunotherapie met bijengif. Via een placebo-gecontroleerde studie met circa 50 patiënten werd na 3 jaar de reactie op een proefsteek of een veldsteek met een levende bij geëvalueerd. Negenentwintig procent van de patiënten die placebo als premedicatie hadden gehad, ondervonden een milde tot matig ernstige anafylaxis tijdens een bijensteek, in de Fexofenadinegroep reageerde niemand met een anafylaxis ($p=0,012$). Er werd geconcludeerd dat premedicatie met antihistaminica tijdens de opdoseerfase van immunotherapie, de lange termijn-effectiviteit kan verhogen. Het onderliggend mechanisme zou te maken kunnen hebben met een regulerende werking van antihistaminica op het T-helper 2 - cytokinen netwerk.

Commentaar:

Deze goed opgezette studie laat zien dat premedicatie tijdens de opdoseerfase van immunotherapie met bijengif, de kans op bijwerkingen vermindert en de effectiviteit van de injectiekuur lijkt te verhogen.

Grotere studies, met langduriger follow-up, en ook met andere allergenen (wesp en ook inhalatie-allergenen) dienen uitgevoerd te zijn alvorens de clinicus practicus wordt geadviseerd deze premedicatie routinematig voor te schrijven bij immunotherapie.

De prevalentie van atopische rhinitis bij kinderen met chronische otitis media met effusie

Bron: Alles R, Parikh A, Hawk L, Darby Y, Romero JN, Scadding G. *The prevalence of atopic disorders in children with chronic otitis media with effusion.* *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:102-6.

Door: Dr. P.P.G. van Benthem, KNO-arts, Ziekenhuiscentrum Apeldoorn

Alles *et al.* bestudeerden 209 kinderen, die in de loop van twee jaar verwezen werden naar hun multidisciplinaire 'glue ear'/allergie polikliniek met klachten van chronische otitis media met effusie (OME). De studie richtte zich op het vaststellen van de prevalentie van atopie in deze patiëntengroep. De verwijzers naar de polikliniek bestonden voor het grootste deel uit huisartsen (40%) en audiologische centra (49%). De diagnose allergische rhinitis werd gesteld op basis van anamnestiche aanwezige klachten van loopneuzen en neusobstructie in combinatie met minimaal twee van de volgende karakteristieken: niezen, kriebel in de neus, 'allergic salute', bleke en/of gezwollen conchae, of één van deze karakteristieken met een positieve huidpriktest of eosinofilie in de neus. Op vergelijkbare wijze werden ook atopisch astma en eczeem gediagnosticeerd. Vijftig procent van de kinderen had een type B tympanogram op het moment van onderzoek. Nog eens 14,7% had een type C2 tympanogram. Allergische rhinitis werd vastgesteld bij 89% van de kinderen; astma en eczeem werden vastgesteld bij respectievelijk 36% en 24% van de kinderen.

De auteurs melden dat de prevalentie van atopische rhinitis bij kinderen uit de normale bevolking wordt geschat op 20%. Aangezien de prevalentie in de naar hun verwezen groep 89% is, suggereren zij een causaal verband tussen atopische rhinitis en OME.

Commentaar:

De studie van Alles *et al.* onderzoekt de prevalentie van atopische ziekte/rhinitis in een populatie kinderen met klachten van chronische of recidiverende otitis media met effusie

(OME). Mede gezien het grote aantal patiënten met een allergische rhinitis in deze groep, veronderstellen zij een causaal verband tussen atopische rhinitis en OME. Er zijn echter nog twee kanttekeningen te plaatsen.

1. Ook patiëntjes met een negatieve huidpriktest konden uiteindelijk op basis van andere criteria geduid worden als lijdend aan atopische rhinitis. Kortom, het begrip atopische rhinitis werd zeer ruim gehanteerd.
2. De gerapporteerde hoge prevalentie van atopische rhinitis lijkt mede bepaald door een zogenaamde *referral bias*. Het is natuurlijk zo dat een specifieke, geselecteerde populatie patiënten wordt verwezen naar een multidisciplinaire 'glue ear'/allergie polikliniek.

Het effect van bereidingsmethoden op pinda-allergie

Bron: *Beyer K, Morrow E, Li XM, Bardina L, Bannon GA, Burks AW, Sampson HA. Effects of cooking methods on peanut allergenicity. J Allergy Clin Immunol 2001;107:1077-81.*

Door: *Dr. S. van der Heide, biochemicus, Academisch Ziekenhuis Groningen*

Allergie voor pinda's is een belangrijk gezondheidsprobleem. Een interessante bevinding is dat pinda-allergie veel minder voorkomt in China, dan in de Verenigde Staten (VS), terwijl de consumptie van pinda's in beide landen vergelijkbaar is. Beide landen verschillen echter wel in de wijze waarop de pinda's worden bewerkt, voordat ze worden genuttigd. In China worden de pinda's meestal eerst gebakken of gekookt, terwijl ze in de VS doorgaans droog geroosterd worden.

Doel van deze studie was om te onderzoeken of het verschil in prevalentie van pinda-allergie tussen de twee landen, verklaard zou kunnen worden door verschillen in de bereidingsmethoden van pinda's. Twee verschillende variëteiten pinda's, die in de VS geteeld worden, werden gebakken, gekookt of droog geroosterd. Eiwitten werden geanalyseerd met behulp van SDS-PAGE (Sodium Dodecyl

Sulphate-Poly Acrylamide Gel Electrophoresis). De allergeniciteit van de verschillende preparaten werd getest door middel van immunoblotting, waarbij gebruik gemaakt werd van serum van 8 patiënten met een pinda-allergie. Als controle werden extracten van commercieel verkrijgbare, geroosterde pinda's en pindaboter gebruikt.

In beide pindarassen veranderde de eiwitsamenstelling door koken of bakken van de pinda's; dit effect werd echter niet gezien na het roosteren van pinda's. In gekookte en gebakken pinda's werd significant minder pinda-allergeen Ara h 1 aangetroffen, dan in de geroosterde pinda's. Tevens trad er minder IgE-binding op aan het Ara h 1 bandje in de immunoblot. Daarnaast was er significant minder IgE-binding aan de pinda-allergenen Ara h 2 en Ara h 3 van gekookte pinda's ten opzichte van die van geroosterde pinda's, terwijl de eiwitconcentratie vergelijkbaar was. De auteurs concluderen, dat de allergeniciteit van gekookte of gebakken pinda's duidelijk verminderd is ten opzichte van pinda's die door droog roosteren bereid zijn. Het roosteren van pinda's vindt bij een hogere temperatuur plaats (170°C gedurende 20 minuten) dan koken (100°C, 20 minuten) of bakken (120°C, 5 minuten). Er zijn aanwijzingen, dat het roosteren van pinda's de allergene activiteit zelfs doet toenemen in vergelijking met die van rauwe, onbehandelde pinda's. Dit laatste zou een verklaring kunnen zijn voor de gevonden verschillen in de prevalentie van pinda-allergie tussen China (gebakken en gekookte pinda's) en de VS (geroosterde pinda's).

Commentaar:

Het eten van pinda's, of producten waarin pinda's verwerkt zijn, kan tot levensbedreigende complicaties leiden bij mensen, die allergisch zijn voor pinda's. Uit dit onderzoek blijkt dat de bereidingswijze van pinda's de allergeniciteit kan beïnvloeden en dat het nuttigen van gekookte of gebakken pinda's wellicht minder schadelijk is voor personen met een pinda-allergie dan het gebruik van geroosterde pinda's. Uit vervolgstudies zal echter moeten blijken of de gevonden verschillen in prevalentie van pinda-allergie tussen China en de VS ook werkelijk veroorzaakt worden door verschillen in bereidingswijze van de pinda's. Daarnaast is het interessant om te zien of een verandering in de bereidingswijze ook gepaard gaat met een sterke vermindering van de allergeniciteit van de producten, waarin pinda's verwerkt zijn.

Opgroeien op een boerderij voorkomt de ontwikkeling van allergieën

Bron: Kilpelainen M, Terho EO, Helenius H, Koskenvuo M. Farm environment in childhood prevents the development of allergies. *Clin Exp Allergy* 2000;30:201-8.

Door: Dr. B.J. Thio, kinderarts, *Medisch Spectrum Twente, Enschede*

In deze studie zijn de risicofactoren voor het ontstaan van astma, 'wheezing' en een atopische constitutie onderzocht. Er is speciaal gekeken naar factoren als de familie grootte en het opgroeien op een boerderij, op het platteland (maar niet op een boerderij) en onder stadscondities. Ruim 10.000 studenten werden ondervraagd aan de hand van een vragenlijst. Effecten werden geëvalueerd met behulp van logistische regressie. Er werd gecorrigeerd voor potentiële confounders zoals geslacht, atopie bij ouders, opleidingsniveau van ouders, het aantal oudere broers of zussen, crèchebezoek en passief roken. Opgroeien op een boerderij bleek bescherming te geven tegen het ontwikkelen van een (door een arts vastgestelde) allergische rhinitis en/of allergische conjunctivitis en in mindere mate tegen astma en 'wheezing'. Deze resultaten waren onafhankelijk van de familie grootte, expositie aan immunomodulerende agentia, zoals bijvoorbeeld Mycobacteriën en actinomyeten, die het ontwikkelen van een niet atopisch fenotype zou kunnen bevorderen en daarmee deze bescherming verklaren.

Commentaar:

Door: Prof. Dr. H.J. Neijens, kinderarts, *Academisch Ziekenhuis Rotterdam*

Kilpelainen *et al.* rapporteren dat opgroeien op een boerderij geassocieerd blijkt te zijn met lager voorkomen van allergische conjunctivitis/rhinitis (relatieve risico 0,63), astma en wheezing (relatieve risico 0,71), maar niet voor atopische dermatitis op volwassen leeftijd, nagegaan met vragenlijsten in een Turkse populatie.

De omgevingsfactor 'boerderij' werd enkele jaren geleden opgemerkt door Braun-Fahrlander (Clin Exp Allergy 1999;29:28-34). Contact met stallen en vee blijkt gepaard te gaan met lagere expressie van allergische ziektebeelden. Dit wordt nader geanalyseerd in de daarna gestarte ALEX-studie, een samenwerkingsverband tussen onderzoeksgroepen in Zuid-Duitsland, Oostenrijk en Zwitserland, gecoördineerd door prof. E. von Mutius. Dit levert nu de eerste resultaten op. Het gemiddelde effect lag in de orde van grootte van 15%. De intensiteit van contact met het vee en de verkregen melk, is van belang voor de mate van invloed. Expositie in het eerste levenshalfjaar is de periode met het grootste effect. Ook de duur van de expositie speelt een rol bij de mate van invloed. Dit wijst erop dat, gekoppeld aan het contact met vee en wellicht het melken of de producten die met de dieren in contact zijn geweest, variabelen aanwezig zijn die modulerend werken. Deze beïnvloeding treedt vooral vroeg in de ontwikkeling op en lijkt dosis- en tijdsduurafhankelijk te zijn.

De vraag is natuurlijk op welke wijze de *boerderijfactor* werkt. Vee verspreidt veel endotoxine, een product van de buitenmembraan van gram-negatieve bacteriën en komt ondermeer vrij uit faecale verontreiniging.

Aangenomen wordt dat de *boerderijfactor* werkt via endotoxine en door zijn immunomodulerende eigenschappen allergische sensibilisatie beïnvloedt. Het moleculaire mechanisme betreft binding aan de endotoxine receptor CD14 op dendritische cellen, hetgeen een sterk stimulerende werking heeft op IL-12 productie, dat op zijn beurt weer een verhogend effect heeft op IFN- γ productie. Hierdoor wordt de balans naar de T-helper 1 kant gestuurd, ten koste van de T-helper 2. Het resultaat is een verminderde allergische activatie.

Hieruit kunnen we leren dat, wanneer deze omgevingsfactor voldoende aanwezig is tijdens de gevoelige periode, het de ontwikkeling van allergie op jonge leeftijd kan beïnvloeden. Dit is een verdere aanwijzing dat micro-organismen belangrijke modulerende effecten kunnen hebben bij het ontstaan van allergie via immunomodulatie. Ook de beschermende rol van frequente luchtweginfecties, waargenomen bij kinderen die crèches bezoeken of wonen

in gezinnen met oudere kinderen, geeft aan dat micro-organismen een rol kunnen spelen (von Mutius E, *et al.* Br Med J 1994;308:692-5; (von Mutius E, Martinez FD, Fritsch C, Nicolai T, Reitmeir P, Thieman H-H. Skin test reactivity and number of siblings. Br Med J 1994;308:692-5; Jarvis D, Chinn S, Luczynska C, Burney P. The association of family size with atopy and atopic disease. Clin Exp Allergy 1997;27:240-5; Matricardi P, Franzielli F, Franco A *et al.* Sibship size, birth order, and atopy in 11,371 Italian young men. J Allergy Clin Immunol 1998;101:439-44; Strachan DP, Taylor EM, Carpenter RG. Family structure, neonatal infection and hay fever in adolescence. Arch Dis Child 1996;74:422-6).

Het idee ontwikkelt zich dat minder infecties en contact met micro-organismen zoals dat in de westerse maatschappij vaak voorkomt, een rol speelt bij de toename van allergie gedurende de laatste decennia. Dit wordt wel samengevat onder de term 'hygiëne hypothese'.

Grote belangstelling is ontstaan voor voorkomen en effecten van omgevingsfactoren, gezien de waargenomen verdubbeling van allergie gedurende de laatste 25 jaar (Burr *et al.* Changes in asthmatic prevalence: two surveys fifteen years apart. Arch Dis Child 1989;299:898; Ninan TK en Russel G. Respiratory symptoms and atopy in Aberdeen school children: evidence from two surveys fifteen years apart. BMJ 1992;304:873-875; Omran M en Russell G. Continuing increase in respiratory symptoms and atopy in Aberdeen school children. BMJ 1996;312:34; Peat *et al.* Changing prevalence of asthma in Australian children. BMJ 1994;308:1591-6).

Hierbij zullen omgevingsfactoren en veranderde leefomstandigheden een belangrijke rol hebben gespeeld. Het is van belang uit te zoeken welke dit zijn, dat geeft ons immers de kans adviezen ter preventie te geven.

De combinatie van epidemiologische waarnemingen en immunologische studies kan ons leren welke factoren van belang zijn en op welke wijze de ontwikkeling van allergie kan worden beïnvloed. We zullen hierover ongetwijfeld meer vernemen in de komende jaren.

Immunotherapie met huisstofmijt ter behandeling van patiënten met rhinitis en astma

Bron: Pichler CE, Helbling A, Pichler WJ. Three years of specific immunotherapy with house-dust-mite extracts in patients with rhinitis and asthma: significant improvement of allergen-specific parameters and of nonspecific bronchial hyperreactivity. *Allergy* 2001;56:301-6.

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

In deze dubbelblinde, gerandomiseerde en placebo-gecontroleerde studie werden 27 patiënten (leeftijd 20-46 jaar) met een bewezen atopie voor huisstofmijt (Der p en Der f positief) gedurende 3 jaar met immunotherapie behandeld. Bronchiale hyperreactiviteit ($PD_{20} < 2000 \mu\text{g}$) was bij 24 van de 27 patiënten aanwezig.

De patiënten werden onderzocht op: subjectieve score van astma- en rhinitisklachten, op allergie-specifieke huidtesten en conjunctivale provocatietesten, op non-specifieke bronchiale hyperreactiviteit op methacholine en op gebruik van medicatie (nasale steroïden, inhalatie steroïden en β_2 -mimetica).

Al na 1 jaar immunotherapie vertoonden de patiënten een significante verbetering op de vier onderzochte parameters, deze verbetering zette zich in het tweede en derde jaar nog verder door.

Commentaar:

Een gunstig effect van immunotherapie bij seizoensgebonden allergische rhinopathie wordt wel algemeen erkend. Over de werkzaamheid van immunotherapie bij huisstofmijt-atopie en bij longpathologie zijn de verwachtingen veelal minder positief. Deze studie toont aan dat ook bij de laatste groep patiënten, immunotherapie toch zeker overwogen kan worden. Vanuit een immunologisch standpunt gezien, zou immunotherapie juist bij jongere patiënten met een relatief korte ziektegeschiedenis overwogen moeten worden, om zo de ontwikkeling van het atopische ziektebeeld in gunstige zin om te buigen.