

## Sublinguale immunotherapie bij kinderen met allergische rinitis

Sublingual immunotherapy in children with allergic rhinitis

**Auteur:** E. Röder

**Trefwoorden:** allergische rinitis, effectiviteit, graspollen, kinderen, kwaliteit van leven, non-detects, oplosbare biologische markers, sublinguale immunotherapie, therapietrouw, uitkomstmaten, quantile regression

**Keywords:** allergic rhinitis, children, compliance, efficacy, grass pollen, non-detects, outcome measures, quality of life, quantile regression, soluble biological markers, sublingual immunotherapy

### Samenvatting

Op 29 februari 2012 promoveerde Esther Röder aan de Erasmus Universiteit Rotterdam op het proefschrift getiteld *Sublingual immunotherapy in children with allergic rhinitis*. Haar promotoren waren prof. dr. R. Gerth van Wijk en prof. dr. M.Y. Berger. In dit artikel worden de belangrijkste bevindingen van haar proefschrift weergegeven.

(*Ned Tijdschr Allergie & Astma 2013;13:35-38*)

### Summary

On 29 February 2012 Esther Röder defended her PhD thesis, entitled *Sublingual immunotherapy in children with allergic rhinitis*. Her promotors were prof.dr. R. Gerth van Wijk and prof.dr. M.Y. Berger. This article describes the most important findings of her thesis.

### Inleiding

Allergeenspecifieke immunotherapie is de enige behandeling die de oorzaak van allergische rinitis aanpakt. De huidige behandeling met immunotherapie houdt in dat de patiënt gedurende minimaal drie jaar het allergeen waar hij/zij allergisch voor is, krijgt toegediend, hetzij door middel van subcutane injecties (subcutane immunotherapie) of door middel van druppels of tabletten onder de tong (sublinguale immunotherapie).

### Doelen van dit proefschrift

Tot aan 2001 waren al veel onderzoeken naar de effectiviteit van immunotherapie uitgevoerd, maar voornamelijk bij volwassenen. Het doel van dit proefschrift was het bewijs voor de effectiviteit van immunotherapie bij kinderen met allergische rinitis te evalueren. Tevens werd getracht te voorzien in de behoefte aan grote, goed opgezette kinderstudies met sublinguale immunotherapie (SLIT). Daartoe werd de STARDROP-studie opgezet om de effectiviteit

**Auteur:** mw. dr. E. Röder, arts-onderzoeker, sector Allergologie, afdeling Interne Geneeskunde, Erasmus MC, Postbus 2040, 3000 CA Rotterdam; e-mail: e.roder@erasmusmc.nl.

**Belangenconflict:** geen gemeld.

**Financiële ondersteuning:** de STARDROP-studie werd gefinancierd door een financial grant van Artu Biologicals. De immunologische substudie werd mede mogelijk gemaakt door een subsidie van de Stichting Astma Bestrijding.

van SLIT met graspollen bij kinderen met allergische rinitis te onderzoeken.

### Effectiviteit van immunotherapie bij kinderen

Het bewijs voor de effectiviteit van immunotherapie bij kinderen werd onderzocht door het maken van een systematisch overzicht van alle gepubliceerde gerandomiseerde en gecontroleerde trials (RCT's) naar de effectiviteit van immunotherapie met inhalatieallergenen bij kinderen met allergische rinitis. De methode van 'best evidence synthesis', een beoordelingssysteem met niveaus van bewijskracht, gebaseerd op de kwaliteit en de uitkomst van de RCT's, werd gebruikt om het bestaande bewijs te beoordelen. Een zoekactie in diverse literatuurdatabases leverde zes trials over subcutane (SCIT), vier over nasale (LNIT), zeven over orale (OIT) en elf over sublinguale (SLIT) immunotherapie op die aan de inclusiecriteria voldeden. Het gemiddelde aantal deelnemers was 58 (spreiding 15-205). Slechts 39% van de RCT's was van hoge methodologische kwaliteit. De studies waren zeer heterogeen en verschilden wat betreft deelnemers (aantal, wel/geen astma), allergeen (soort, dosis), behandelingsduur, duur van de behandeling en uitkomstmaten. De bewijskracht voor de effectiviteit van SCIT en OIT was tegenstrijdig en voor LNIT matig. Analyse van de SLIT-subgroep toonde geen bewijs voor effectiviteit aan. Conclusie: in 2006 was voor geen van de toedieningsvormen van immunotherapie voldoende bewijs dat het bij kinderen met allergische rinitis een positief effect op klachten en/of medicatiegebruik had.<sup>1</sup>

### De STARDROP-studie

In de STARDROP-studie werden 204 kinderen (6-18 jaar), die bekend waren bij hun huisarts met allergische rinitis op basis van een graspollenallergie, gedurende twee jaar behandeld met sublinguale druppels welke een graspollenextract (Oralgen Graspollen®, Artu Biologicals) of placebo bevatten.

### Effectiviteit en veiligheid

De belangrijkste uitkomstmaat voor de effectiviteit was de gemiddelde dagelijkse rinoconjunctivitis-symptoomscore in de maanden mei tot en met

### Afkortingen

<b>GAS</b>	globale beoordeling van symptomen
<b>LNIT</b>	lokale nasale immunotherapie
<b>OIT</b>	orale immunotherapie
<b>RCT</b>	gerandomiseerde en gecontroleerde trial
<b>RQLQ</b>	Rhinoconjunctivitis-kwaliteit-van-leven-vragenlijst
<b>SBM</b>	oplosbare biologische marker
<b>SCIT</b>	subcutane immunotherapie
<b>SLIT</b>	sublinguale immunotherapie
<b>STARDROP</b>	Sublinguale immunotherapie bij kinderen met allergische rinitis, een dubbelblinde gerandomiseerde gecontroleerde studie met graspollenallergeen

augustus van het tweede behandeljaar. Van de 204 gerandomiseerde kinderen konden er 168 worden geanalyseerd (91 graspollen, 77 placebo). Een statistisch significant of klinisch relevant verschil in symptoomscores tussen beide behandelgroepen kon niet worden aangetoond, zelfs niet op dagen met hoge graspollenexpositie en dus hogere symptoomscores. De analyses van de secundaire uitkomsten – percentage dagen zonder symptomatische medicatie, beoordeling van het behandelingseffect door de deelnemer, ziektespecifieke kwaliteit van leven – lieten ook geen statistisch significante verschillen zien tussen beide behandelgroepen. In de groep die het graspollenextract had gebruikt, werden meer lokale bijwerkingen, zoals jeuk en zwelling in de mond-keelholte gerapporteerd (39% versus 17% van de deelnemers). Ernstige systemische reacties deden zich niet voor. Conclusie: het onderzochte graspollenpreparaat was niet effectief.<sup>2</sup>

### Therapietrouw

Het feit dat SLIT thuis gebruikt kan worden, wordt gezien als een groot voordeel ten opzichte van SCIT. Echter, gebrek aan medische supervisie kan leiden tot onregelmatig of onjuist gebruik, met mogelijk verminderde effectiviteit tot gevolg. In de STARDROP-studie werden kinderen die de studie hadden voltooid en 80% of meer van de voorgeschreven medicatie hadden gebruikt, als terapietrouw beschouwd. De studie werd voltooid met 154 kinderen

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. Gezien de grote verschillen in extracten, opzet van studies en rapportage van de uitkomsten zouden de effectiviteit en veiligheid per product beoordeeld moeten worden.
2. De door kinderen gerapporteerde therapietrouw is een te rooskleurige afspiegeling van de werkelijkheid.
3. De beoordeling van allergische klachten na het graspollenseizoen weerspiegelt onvoldoende de werkelijke symptomen in het seizoen.
4. Immunologische data waarvan een (groot) deel van de waarden onder de detectiegrens liggen, kunnen geanalyseerd worden met 'quantile regression'.

(75%). Uitvallers waren ouder, hadden meer moeite met het opvolgen van de medicatievoorschriften en hun algemene beoordeling van het behandelresultaat was lager. Het aantal uitvallers en de redenen voor uitval verschilden niet tussen beide behandelgroepen. In totaal waren 118 kinderen (77%) therapietrouw. De zelfgerapporteerde therapietrouw was 99%. Therapieontrouwe deelnemers gaven aan meer neus- en oogklachten te hebben gehad in het graspollenseizoen voor de studie. Symptoomscores gedurende de studie verschilden niet tussen therapietrouwe en therapieontrouwe deelnemers. Conclusie: de ineffectiviteit van het onderzochte product kon niet worden verklaard door therapieontrouw.<sup>3</sup>

### De relevantie van door de patiënt gerapporteerde uitkomstmaten

Tegenwoordig wordt geadviseerd om in immunotherapiestudies ook het effect op kwaliteit van leven te onderzoeken. In deze studie werd onderzocht hoe relevant de ziektespecifieke *Rhinoconjunctivitis-kwaliteit-van-levenvragenlijst* (RQLQ) is. Om als relevant te worden beschouwd, moest de RQLQ gevoelig zijn voor de pollenexpositie en ten minste een matige correlatie ( $r \geq 0,5$ ) hebben met de allergische neus- en oogklachten, die dagelijks gescoord werden in een dagboek. Daarnaast werd de relevantie van de globale beoordeling van symptomen (GAS) onderzocht. De GAS wordt in klinische trials gebruikt voor de selectie van deelnemers met voldoende klachten en in de dagelijkse praktijk om de klachten van een patiënt in het voorgaande seizoen te evalueren. De gegevens van 36 kinderen en 63 adolescenten werden

geanalyseerd. Zowel de kinder- als de adolescentenversie van de RQLQ konden, gebaseerd op de totaalscores, als relevant worden beschouwd. Echter, 40% van de vragen van beide lijsten bleek niet relevant te zijn. De na het graspollenseizoen afgenomen GAS bleek een zwakke correlatie ( $r = 0,42$ ) te hebben met de in het seizoen gescoorde symptomen. Conclusie: de ziektespecifieke RQLQ's voor kinderen en adolescenten zouden aanzienlijk ingekort kunnen worden. De retrospectieve GAS weerspiegelt onvoldoende de werkelijke symptomen in het voorafgaande seizoen.<sup>4</sup>

### Analyse van immunologische data

Naast het effect op klinische parameters, werd ook de invloed van SLIT op het immuunsysteem onderzocht. Verscheidene oplosbare biologische markers (SBM's) in serum, bestaand uit cytokines, adhesiemoleculen en activatiemarkers, dienden als uitleesparameters voor immunologische reactiviteit. Tijdens de studie werd de hoeveelheid IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-13, sIL-2Receptor, sICAM-1 en sE-selectine bepaald. Aangezien voor sommige SBM's een groot deel van de data bestond uit 'non-detects' (waarden onder de detectiegrens), kon deze dataset niet met de conventionele statistische methoden geanalyseerd worden. Voor de analyse is daarom gebruikgemaakt van de niet eerder in de immunologie gebruikte methode 'quantile regression'. Quantile regression, een generalisatie van percentielen naar regressiemodellen, modelleert de mediaan of hogere percentielen en tolereert zeer hoge aantallen non-detects. De behandeling met SLIT bleek geen invloed te hebben op het niveau van de gemeten SBM's. Conclusie: de

negatieve immunologische uitkomsten waren in overeenstemming met de klinische resultaten. Met behulp van quantile regression konden groepen vergeleken worden en betekenisvolle lineaire trends berekend worden, zelfs als meer dan de helft van de data bestond uit non-detects.<sup>5</sup>

## Nawoord

Na de STARDROP-studie zijn twee grote en goed opgezette studies gepubliceerd die wél de effectiviteit van een graspollenextract bij kinderen met allergische rinitis hebben aangetoond.<sup>6,7</sup> Het grootste verschil tussen deze preparaten en het door ons onderzochte product is de dosis. Het is om meerdere redenen (geen gestandaardiseerde analysemethode, verschil in aantal en type grassoorten) lastig om preparaten goed te vergelijken, maar de dosis van het belangrijkste allergeen in onze studie was 2,5 tot 3,5 maal lager dan die van de werkzame producten. Beide producten (Grazax® - ALK Abello, Oralair® - Stallergenes) zijn inmiddels in Nederland geregistreerd. Punten van aandacht voor voorschrijvers van SLIT zijn therapietrouw en veiligheid. Uit onderzoek blijkt namelijk dat de therapietrouw in de dagelijkse praktijk te wensen overlaat. Verder moet vanwege het risico op een anafylactische reactie de eerste dosis altijd bij de arts genomen worden en mag SLIT niet worden voorgeschreven aan patiënten die in het verleden ernstige bijwerkingen hebben gekregen op SCIT. Zowel de therapietrouw als de veiligheid kunnen verbeterd worden door de patiënt goed voor te lichten en regelmatig te controleren.

## Referenties

1. Röder E, Berger MY, Groot H de, et al. Immunotherapy in children and adolescents with rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:197-207.
2. Röder E, Berger MY, Hop WCJ, et al. Sublingual immunotherapy (SLIT) with grass pollen is not effective in symptomatic youngsters in primary care. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:892-8.
3. Röder E, Berger MY, Groot H de, et al. Sublingual immunotherapy in youngsters: adherence in a randomized clinical trial. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1659-67.
4. Röder E, Berger MY, Hop WCJ, et al. The relevance of patient-reported outcomes in a grass pollen immunotherapy trial in children and adolescents with rhinocon-

*conjunctivitis. Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:39-48. DOI: 10.1111/j.1399-3038.2012.01329.x

5. Eilers PHC, Röder E, Savelkoul HFJ, et al. Quantile regression for the statistical analysis of immunological data with many non-detects. *BMC Immunology* 2012;13:37.

6. Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:167-73.

7. Wahn U, Tabar A, Kuna P, et al. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:160-6.

Ontvangen 24 september 2012, geaccepteerd 5 november 2012.