



Journal Scan

Het profiel van de T_H1/T_H2 immunologische respons is verschillend voor atopische kinderen uit Oost- en West-Duitsland

Bron: Renz H, von Mutius E, Illi S, Wolkers F, Hirsch T, Weiland SK. *TH1/TH2 immune response profiles differ between atopic children in eastern and western Germany. J Allergy Clin Immunol 2002;109:338-42.*

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

In verschillende studies wordt bij Oost-Duitse kinderen een lagere prevalentie aan respiratoire allergie gevonden dan bij West-Duitse kinderen. Omdat gedacht wordt dat allergische fenotypes geassocieerd zijn met een onbalans in effector functies van T_H1/T_H2 cellen, werd een dwarsdoorsnede bevolkingsonderzoek uitgevoerd (als onderdeel van de Duitse ISAAC Fase II studie) waarin nagegaan werd of de T_H1/T_H2 respons zich in verschillende richtingen ontwikkeld heeft in 2 regio's gedurende de periode dat deze nog gescheiden waren.

In een aselechte groep kinderen uit de bevolking in Oost- en West-Duitsland, in de leeftijd van 5-7 jaar ($n=6202$) en 9-11 jaar ($n=6399$), werd de prevalentie van atopie vastgesteld door middel van de ISAAC-vragenlijst (International Study on Allergy and Asthma in Childhood). In een subgroep van kinderen ($n=366$), gestratificeerd naar het aantal aanwezige oudere broers of zussen, werden heparine bloedmonsters verzameld. De productie van T_H1 en T_H2 cytokines door PBMC (Peripheral Blood Monocytes) werd gemeten na stimulatie van de cellen met behulp van een forbol-ester + ionomycine.

De PBMC van de individuen die opgroeiden in voormalig Oost-Duitsland vertoonden een sterke T_H0 respons ($> 60\%$) die gekarakteriseerd is door een uitscheiding van zowel het T_H1 cytokine IFN- α als ook de T_H2 cytokines IL-4 en IL-5. Deze T_H0 respons was afhankelijk van de aanwezigheid van atopie. De PBMC van kinderen uit West-Duitsland lieten echter een sterke T_H2 respons zien, vooral bij atopische kinderen. De auteurs concluderen dat dit het eerste epidemiologisch onderzoek is waarin regionale verschillen

worden gevonden in het patroon van T_H1/T_H2 respons en de relatie van deze verschillen met atopische ziekten in deze regio's.

Commentaar:

Een verschil in de richting waarin de cytokine respons van T-cellen zich kan ontwikkelen (T_H2 profiel bij allergische patiënten versus T_H1 bij gezonde personen) wordt nog steeds gebruikt als de immunologische basis van allergische ziekten. De belangrijkste bevinding in het huidige onderzoek is echter dat in Oost-Duitsland atopie niet geassocieerd is met een cytokineproductie die op een duidelijke T_H2 cel proliferatie wijst, terwijl dit in een West-Duitse regio wel het geval is. De gegevens suggereren dat de eerder aangetoonde relatie tussen allergische ziekten en T_H2 cel cytokineprofiel vooral (of alleen?) gevonden wordt in een Westerse samenleving. Het ontbreken van deze relatie in andere gebieden, zoals voormalig Oost-Duitsland, roept de vraag op welke omgevingsfactor(en) verantwoordelijk zijn voor deze verschillen.

Relatie tussen obesitas en astma en atopie

Bron: von Mutius E, Schwartz J, Neas LM, Dockery D, Weiss ST. *Relation of body mass index to asthma and atopy in children: the National Health and Nutrition Examination Study III. Thorax 2001;56:835-8.*

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

De simultane toename van de prevalentie van obesitas enerzijds en astma en atopie anderzijds bij kinderen in de afgelopen decennia heeft tot speculaties geleid over een causale relatie tussen obesitas en astma en atopie. Verschillende studies hebben reeds

een relatie gevonden tussen obesitas en astma en bronchiale hyperreactiviteit. Er is echter weinig bekend over de invloed van obesitas op het ontstaan van atopie.

In een groot epidemiologisch onderzoek werden 7500 kinderen ondervraagd en lichamelijk onderzocht, waarbij anthropometrie en huidtests werden verricht. De body mass index (BMI) werd berekend. Belangrijkste resultaten waren het vinden van een significante positieve correlatie tussen de BMI en astma en het ontbreken van een associatie tussen BMI en atopie. Verder werd een significante negatieve correlatie gevonden tussen borstvoeding en BMI.

Commentaar:

De studie bevestigt eerdere resultaten met betrekking tot het beschermende effect van borstvoeding op het ontstaan van obesitas als ook de gevonden relatie tussen obesitas en astma.

Aangezien dit een cross-sectionele studie betreft, is het niet mogelijk om conclusies te trekken over een eventuele causale relatie. De relatie tussen BMI en astma zou verklaard kunnen worden door het feit dat kinderen met astma gemiddeld lichamelijk inactief zijn en daardoor een relatief hoog gewicht hebben. Wat hier enigszins tegen pleit is het ontbreken van een relatie tussen de ernst van het astma (frequentie van 'wheezing') en obesitas. De gevonden associatie zou ook het gevolg kunnen zijn van een 'up-regulation' van het inflammatoire proces door de bij obesitas verhoogde leptine spiegel, een fenomeen dat in dierstudies gevonden werd. Ook zouden de gevolgen van obesitas op de luchtwegen mechanisch de associatie kunnen verklaren. Obesitas leidt tot verminderde longexpansie. Dit leidt tot verhoogde contractiliteit van het gladde spierweefsel en toegenomen bronchiale hyperreactiviteit. Obesitas zou zo de drempel voor het ontstaan van astmatische klachten verlagen. Dit betekent dat kinderen met een relatief geringe constitutionele aanleg voor astma door een toename van het gewicht symptomatisch zouden kunnen worden.

Effecten van inhalatie-corticoïden in combinatie met prednisonstootkuren op botmineralendichtheid bij patiënten met astma

Bron: *Matsumoto H, Ishihara K, Hasegawa T, Umeda B, Niimi A, Hino M. Effects of inhaled corticosteroid and short courses of oral corticosteroids on bone mineral density in asthmatic patients: a 4-year longitudinal study. Chest 2001;120:1468-73.*

Door: *Dr. Z. Diamant, pulmonoloog, Academisch Ziekenhuis Rotterdam*

De effecten van onderhoudstherapie inhalatiecorticoïden (ICS) gecombineerd met prednisonstootkuren op de botmineralendichtheid (BMD) werden in deze longitudinale studie vervolgd gedurende 4 jaar bij 35 patiënten (15 mannen en 20 post-menopausale vrouwen) met mild tot ernstig persisterend astma, die ingesteld waren op ICS (range: 100-1730 µg/dag; gemiddelde dosis 765 ± 389 µg/dag; gebruiksduur range: 4,8-13,0 jaar). Op jaarbasis kregen deze patiënten gemiddeld 1,9 ± 2,7 prednisonstootkuren (range 0,0-8,9/jaar). De BMD werd gemeten ter hoogte van de lumbale wervels. Veranderingen in BMD en Z-scores waren niet significant verschillend bij patiënten op hoge dosis ICS (>1000 µg/dag) vergeleken met patiënten die op lage dosis ICS (≤ 1000 µg/dag) waren ingesteld. Echter, bij patiënten die regelmatig prednisonstootkuren kregen (> 2,5 kuren/jaar; n=9), bleek er sprake van een significante afname van de BMD en Z-score vergeleken met patiënten die incidenteel (≤ 2,5 kuren/jaar; n=26) een prednisonstootkuur kregen. Uit de gevonden resultaten wordt geconcludeerd dat ICS therapie op zich de BMD niet beïnvloedt, echter frequente prednisonstootkuren mogelijk wel.

Commentaar:

Vergeleken bij andere studies, heeft deze goed gedocumenteerde longitudinale studie tot dusver de langste observatieperiode. Omvangrijkere vervolgstudies zijn geïndiceerd. Echter, voor de praktijk valt te overwegen om bij patiënten

die voor prednisonstootkuren in aanmerking komen (astma/CPOD) dit op uniforme wijze vast te leggen. Dit kan bijvoorbeeld door middel van in een boekje noteren zoals momenteel gebeurt bij vaccinaties. Op deze manier kan waar nodig overgegaan worden tot osteoporose profylaxe c.q. follow-up, zeker bij risicopatiënten.

de symptomen in beide groepen verbeteren, werd door de auteurs verklaard als zijnde een resultaat van de 'neusdouche' die beide groepen kregen. Opgemerkt dient te worden dat de aantallen klein zijn en bepaalde effecten mogelijk gemist zijn. Daarom lijkt het raadzaam om deze studie, op grotere schaal, met een adequate power-berekening vooraf, nog eens over te doen.

Geen verschil tussen fluticasonpropionaat neusspray en placebo bij patiënten met chronische rhinosinusitis

Bron: Parikh A, Scadding GK, Darby Y, Baker RC. *Topical corticosteroids in chronic rhinosinusitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial using fluticasone propionate aqueous nasal spray. Rhinology 2001;39:75-9.*

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

In deze studie hebben de auteurs onderzocht wat de effectiviteit is van fluticasonpropionaat neusspray bij de behandeling van patiënten die lijden aan chronische rhinosinusitis. Uitkomstmaten waren symptoomscores, patiëntendagboekjes, nasendoscopie gegevens, akoestische rhinometrie, neuswatten uit de middelste neusgang en bloedonderzoek naar infectiologische parameters. Metingen vonden plaats aan het begin van de studie en na 2 en 4 maanden. In totaal werden 22 patiënten gerandomiseerd en onderzocht. De symptomen verbeterden in beide groepen tijdens de studie. Echter, voor geen enkele uitkomstparameter kon een verschil tussen beide groepen gevonden worden, op welk moment dan ook.

Commentaar:

De hier beschreven waarneming is bijzonder, aangezien deze neusspray op grote schaal in Nederland voor de indicatie chronische rhinosinusitis wordt voorgeschreven. Het feit dat

Concentraties en vehicula van invloed op vals-positieve resultaten bij allergologisch onderzoek met geneesmiddelen

Bronnen: 1. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A. *Guidelines tot perform drug skin tests in investigating cutaneous adverse drug reactions. Contact Dermatitis 2001;45:321-8.*
2. Barbaud A, Trechot P, Reichert-Penetrat S, Commun N, Schmutz JL. *Relevance of skin tests with drugs in investigating cutaneous adverse drug reactions. Contact Dermatitis 2001;45:265-8.*

Door: dr. W.M.C. Mulder, arts polikliniek Geneesmiddelen, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Allergologisch onderzoek met behulp van epicutane en/of intracutane testen wordt uitgevoerd om een type I of IV allergische oorzaak voor een geneesmiddelenreactie aan te tonen dan wel uit te sluiten. In het eerste artikel worden richtlijnen gegeven voor de uitvoering en interpretatie van allergologisch onderzoek naar geneesmiddelenreacties. Het onderzoek dient pas verricht te worden minimaal 6 weken na het verdwijnen van de huidverschijnselen, en minimaal 4 weken na staken van een behandeling met corticosteroiden. De auteurs adviseren om epicutaan onderzoek met geneesmiddelen niet alleen in verschillende concentraties, maar ook met verschillende vehicula uit te voeren. Dit wordt gedaan om de kans op voldoende penetratie in de huid te vergroten. Geadviseerd wordt om epicutane huidtesten te be-

oordelen op dag 2 en 4 (eventueel dag 3) en bij uitblijven van een reactie, ook op dag 7. Intracutane huidtesten zouden moeten worden afgelezen na 30 minuten, 6 uur en 24 uur.

Het tweede artikel beschrijft een retrospectieve analyse van de uitslagen van allergologisch onderzoek volgens de in het eerste artikel beschreven richtlijnen met geneesmiddelen bij 800 patiënten. Nadruk wordt vooral gelegd op de oorzaken van vals-positieve uitslagen van plakproeven en intracutane tests. Vals-positieve uitslagen van intracutane tests werden veroorzaakt door het gebruik van een te hoge testconcentratie. Dit werd bevestigd bij gezonde vrijwilligers. Voor vals-positieve uitslagen van plakproefonderzoek werden verschillende oorzaken gevonden. Dit betroffen irritatie door hulpstoffen in de farmaceutische formuleringen (met name natrium-laurylsulfaat) en farmacologische eigenschappen van het geneesmiddel, zoals vaatverwijding door miso-prostol. Bovendien werden 4 niet-relevante positieve plakproefuitslagen gedetecteerd. Bij alle 4 de patiënten kon dit worden teruggebracht op een eerdere lokale sensibilisatie. Bij 2 patiënten kon een systemische sensibilisatie worden uitgesloten door middel van een orale provocatietest. Sensibilisatie als gevolg van het plakproefonderzoek werd bij deze 800 patiënten niet gezien.

Commentaar:

Het uitvoeren van allergologisch onderzoek met geneesmiddelen wordt bemoeilijkt door het feit dat er weinig onderzoek verricht is naar de juiste condities waaronder dit moet worden uitgevoerd. Naast de gedetailleerde richtlijnen, beschrijven deze artikelen ook een zeer grote groep patiënten bij wie geneesmiddelen op een vergelijkbare manier getest zijn, waarbij helaas de positieve bevindingen niet belicht worden. De gedetailleerde weergave van concentraties van geneesmiddelen waarmee vals-positieve testresultaten verkregen werden is waardevol voor de klinische praktijk. Echter, het onderstreept tevens het belang van het standaard testen van geneesmiddelen in meerdere concentraties (en meerdere vehicula) zowel bij de patiënt als bij de controlepersonen.

Handschoenpoeder versnelt adhesievorming en tumorgroei in het peritoneum

Bron: van den Tol MP, Haverlag R, van Rossen ME, Bonthuis F, Marquet RL, Jeekel J. *Glove powder promotes adhesion formation and facilitates tumour cell adhesion and growth. Br J Surg 2001;88:1258-63.*

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

De rol van poeder bij handschoenen staat in een kwaad daglicht wat betreft de sensibilisatie voor latexallergenen en het ontstaan van arbeidsgerelateerde klachten bij gezondheidsmedewerkers. Derhalve wordt geadviseerd om poeder uit de handschoen weg te laten en te zoeken naar alternatieven om de handschoen zo optimaal mogelijk te kunnen aantrekken.

Reeds lange tijd was bekend dat poeder ook aanleiding kon geven tot granuloomvorming in de darmen en adhesieontwikkeling (in 1984 reeds door van der Meeren in het NTvG beschreven).

De groep van Prof. Jeekel heeft een rattenmodel ontwikkeld om de schadelijke rol van het poeder *in vivo* te bestuderen. Zij toetsen de hypothese dat een vreemd lichaam (= handschoenpoeder) in de buikholte aanleiding kan geven tot irritatie van het peritoneum. En een daarop volgende ontstekingsreactie resulteert in adhesievorming en maligne ont-aarding van ontspoorde cellen. In hun rattenmodel is het mogelijk om reproduceerbaar en semi-kwantitatief te scoren op adhesievorming en 'tumorload'. Zij behandelden drie groepen ratten. De eerste groep kreeg intra-abdominaal poeder van zetmeelgepoederde handschoenen, de tweede groep kreeg pure zetmeelpoeder intra-abdominaal geapliceerd en de derde groep ontving geen poeder. Het bleek inderdaad dat applicatie van poeder (zowel zuivere zetmeel als handschoenpoeder) aanleiding gaf tot significante toename van adhesievorming en tumorgroei, vergeleken met een peritoneaal trauma alleen.

Derhalve is er geen plaats meer voor gebruik van gepoederde handschoenen bij (intra-abdominale) chirurgie, ook al omdat er zeer goede 'non-powdered' handschoenen als alternatief beschikbaar zijn.