

# Journal Scan



## Hoestreceptorgevoeligheid verandert niet door inhalatieprovocatie met allergeen bij patiënten met allergisch astma.

**Bron:** Minoguchi H, Minoguchi K, Tanaka A, Matsuo H, Kihara N, Adachi M. *Cough receptor sensitivity to capsaicin does not change after allergen broncho-provocation in allergic asthma. Thorax 2003;58;19-22.*

**Door:** Dr. J.S. van der Zee, longarts, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Hoestklachten komen voor bij astma bronchiale, maar kunnen ook in afwezigheid van typische astma-klachten als benauwdheid en een piepende ademhaling voorkomen bij een eosinofiele bronchitis. In mechanistisch opzicht is de relatie tussen hoestklachten en de aanwezigheid van eosinofiele bronchiale ontsteking bij astma vooralsnog onduidelijk. Kwantificering van de hoestreceptorgevoeligheid (hoestdrempel) vindt in het algemeen plaats door middel van inhalatie van een concentratiereeks capsaïcine (extract van rode pepers). Capsaïcine stimuleert ongemijeliseerde C-vezels van het sensorische zenuwstelsel. In deze studie werden allergeen geïnduceerde veranderingen in eosinofiele bronchiale ontsteking en bronchiale hyperreactiviteit vergeleken met veranderingen in hoestreceptorgevoeligheid. Achttien niet rokende patiënten met huisstofmijt-allergie en mild allergisch astma werden gerandomiseerd in twee groepen, waarbij de ene groep een inhalatieprovocatietest met huisstofmijt onderging, terwijl de controlegroep werd geprovoceerd met een fysiologische zoutoplossing. Vooraf en 24 uur na de inhalatieprovocatie werd de hoestdrempel bepaald door middel van capsaïcine inhalatie, de mate van bronchiale hyperreactiviteit met de histamine drempel en bronchiale inflammatie middels onderzoek van geïnduceerd sputum. Zoals verwacht had de controle-inhalatie met fysiologisch zout geen effect op de hoestdrempel en ook niet op de bronchiale hyperreactiviteit en bronchiale ontsteking. In de groep die werd geprovoceerd met huisstofmijt was er wel een duidelijke toename in bronchiale reactiviteit op histamine en in de bronchiale eosinofiele ont-

steking. Echter, in deze groep veranderde de hoestreceptorgevoeligheid evenmin als in de controlegroep. Eerdere studies toonden aan dat behandeling met inhalatiecorticosteroiden leidt tot een afname van de bronchiale hyperreactiviteit, de eosinofiele bronchiale ontsteking en ook in de hoestreceptorgevoeligheid. Deze parallelle afname suggereerde een mogelijke oorzakelijk relatie tussen de fenomenen. Op basis van de resultaten van de huidige studie concluderen de auteurs dat bij astma de hoestreceptor gevoeligheid niet samenhangt met de mate van eosinofiele ontsteking in de luchtwegen of met de bronchiale hyperreactiviteit gemeten met histamine.

### Commentaar:

Chronische hoest is een belangrijk probleem bij astma maar ook bij een grote groep patiënten bij wie typische astma-klachten ontbreken. Op basis van de associatie tussen een eosinofiele bronchiale ontstekingsreactie en chronische hoestklachten werd tot dusver een oorzakelijk verband tussen beide fenomenen waarschijnlijk geacht. Deze studie toont op elegante wijze aan dat er bij astma in ieder geval geen simpele oorzakelijke relatie is tussen bronchiale hyperreactiviteit, eosinofiele bronchiale ontsteking en hoestreceptorgevoeligheid.

## Melkzuurbacteriën inhiberen Th2-cytokineproductie door mononucleaire cellen van allergische patiënten.

**Bron:** Pochard P, Gosset P, Grangette C, Andre C, Tonnel AB, Pestel J, Mercenier A. *Lactic acid bacteria inhibit Th2 cytokine production by mononuclear cells from allergic patients. J Allergy Clin Immunol 2002;110:617-21.*

**Door:** Mw. Drs. L.E.M. Niers, kinderarts in opleiding en Dr. M.O. Hoekstra, kinderarts, Wilhelmina kinderkliniek, Utrecht

De hygiënehypothese stelt dat de toename van

allergie het gevolg zou kunnen zijn van een onvolgende blootstelling aan bacteriële antigenen op jonge leeftijd. Hieruit voortvloeiend zou allergie voorkomen of bestreden kunnen worden door orale toediening van zogenaamde probiotica.

Op zoek naar het werkingsmechanisme van probiotica hebben Pochard en collega's in een *in vitro* studie het effect van vier verschillende stammen *Lactobacillus* (LAB) op de Th2-cytokineproductie van mononucleaire cellen uit perifere bloed (PBMC's) van allergische patiënten en gezonde vrijwilligers onderzocht. De allergische patiënten waren allen gesensibiliseerd tegen huisstofmijt. De geïsoleerde PBMC's van de patiënten werden gestimuleerd met huisstofmijt (specifieke Th2-respons) en die van de controles met stafylokokken superantigeen (aspecifieke Th2 respons). Als levende of gedode LAB-stammen werden gebruikt *L. plantarum*, *L. lactis*, *L. casei* en *L. rhamnosus* GG in verschillende concentraties. De stimulatie van PBMC's vond plaats of voorafgaand aan, of tegelijkertijd met of na de blootstelling aan LAB. Cytokinen werden bepaald in de supernatanten van de PBMC's met behulp van ELISA techniek. Blootstelling aan LAB resulteerde in een afname van IL-4 en IL-5 en een toename van IFN- $\gamma$  in beide deelnemersgroepen. Dit effect was afhankelijk van de concentratie LAB, maar onafhankelijk van zowel de gebruikte LAB-stam als van het gebruik van levende of gedode LAB en van de volgorde van stimulatie en expositie aan LAB. De auteurs concluderen dat het door *in vitro* blootstelling van PBMC's aan LAB mogelijk is een verschuiving te bewerkstelligen richting een Th1-respons, hetgeen uitzicht biedt op therapeutische toepassingen voor patiënten met Th2-gerelateerde ziektes als allergie en astma. Bovendien claimen de auteurs dat de huidige studie uniek is in dat deze als eerste is uitgevoerd bij materiaal afkomstig van patiënten met een luchtwegallergie en dat de stimulatie vervolgens antigeenspecifiek heeft plaatsgevonden.

#### Commentaar:

De resultaten van deze studie sluiten goed aan bij de studies die een klinisch effect van probiotica hebben laten zien in primaire en tertiaire preventie van allergie. Bovendien legt deze studie iets van het werkingsmechanisme bloot: beïnvloeding van de cytokinerespons is mogelijk, hetgeen suggereert dat probiotica in de darm een direct effect hebben op daar aan-

wezige cellen van het immuunsysteem. Vooral nog zijn klinische studies noodzakelijk om het meest effectieve probioticum en de juiste dosering vast te stellen.

Onduidelijkheden in het artikel zijn, ons inziens, allereerst dat het effect van de verschillende doses LAB in de figuren niet zo duidelijk zijn als de auteurs doen voorkomen. Mogelijk is dit veroorzaakt door het relatief kleine verschil van een factor 10, hetgeen in het geval van bacteriegroei in werkelijkheid wel eens minder zou kunnen zijn. Om echt een verschil in cytokineproductie te kunnen vinden, is het in deze misschien verstandig een factor 100 aan te houden. Verder is ons het nut van de controlegroep niet geheel duidelijk, daar geen vergelijking met de allergische proefpersonen wordt gemaakt. Als laatste trekken de auteurs vergaande conclusies over de betrokkenheid van antigeen presenterende cellen in het mechanisme van het probiotica effect, terwijl dit alleen uitgezocht is in de groep van gezonde vrijwilligers. Deze resultaten kunnen ons inziens niet zonder meer geëxtrapoleerd worden naar de allergische proefpersonen.

### Expressie van leukotrieen-receptoren op inflammatoire cellen van het neusslijmvlies bij aspirinegevoelige rhinosinusitis

**Bron:** Sousa AR, Parikh A, Scadding G, Corrigan CJ, Lee, TL. Leukotriene-receptor expression on nasal mucosal inflammatory cells in aspirin-sensitive rhinosinusitis. *N Engl J Med* 2002;347:1493-9.

**Door:** Mw. Dr. W.M.C. Mulder, klinische farmacologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Patiënten met aspirine-geïnduceerde astma en rhinitis hebben een verhoogde productie van cysteinyl-leukotriënen, gemeten aan de hoeveelheid LTE<sub>4</sub> in de urine, en mogelijk een verhoogde bronchiale gevoeligheid voor LTE<sub>4</sub> in verhouding tot LTC<sub>4</sub> en LTD<sub>4</sub>. Sousa en collega's onderzochten of dit

gepaard gaat met een verhoogde expressie van de cysteïnylleukotrienreceptor CysLT<sub>1</sub> in het neusslijmvlies en of desensibilisatie met lysine-aspirine de expressie van deze receptor beïnvloedt.

In biopten uit het neusslijmvlies van aspirinegevoelige patiënten (n=22) werd in vergelijking met niet aspirinegevoelige patiënten met chronische rhinitis en neuspoliepen (n=12) een verhoogd aantal cellen gevonden dat de CysLT<sub>1</sub>-receptor tot expressie bracht. Deze verhoogde expressie werd niet veroorzaakt door één specifieke celsoort. Met name CD45<sup>+</sup> cellen brachten de receptor verhoogd tot expressie terwijl geen verschillen werden gezien in de expressie van de LTB<sub>4</sub>-receptor. Dubbelblinde, placebo-gecontroleerde desensibilisatie met intranasaal lysine-aspirine of placebo veroorzaakte een significante daling van het aantal CD45<sup>+</sup>- en CysLT<sub>1</sub><sup>+</sup> cellen ten opzichte van voor de desensibilisatie en ten opzichte van de controle groep, terwijl geen verschillen gevonden werden in aantallen CD45<sup>+</sup> en CD45<sup>+</sup> LTB<sub>4</sub><sup>+</sup>-receptor cellen. De auteurs concluderen dat de verhoogde expressie van de CysLT<sub>1</sub>-receptor en zijn verlaagde expressie na desensibilisatie mogelijk fundamentele processen zijn in de pathogenese van aspirinegeïnduceerd astma en rhinitis.

### Commentaar

De verhoogde expressie van de CysLT<sub>1</sub>-receptor in het neusslijmvlies bij aspirinegevoelige patiënten en de vermindering na lokale desensibilisatie met lysine-aspirine doet vermoeden dat deze receptor een rol speelt in de verhoogde gevoeligheid voor aspirine bij deze patiënten. Echter, de verhoogde receptorexpressie verklaart niet de chronische overproductie van cysteïnyl-leukotriënen bij deze groep van patiënten, noch de verhoogde productie na remming van het cyclo-oxygenase I. Bovendien is het moeilijk de preferentiële gevoeligheid van aspirinegevoelige patiënten voor LTE<sub>4</sub> boven LTC<sub>4</sub> en LTD<sub>4</sub> te verklaren, omdat de CysLT<sub>1</sub>-receptor van gekweekte humane mestcellen juist voor LTE<sub>4</sub> het minst gevoelig lijkt te zijn. De vraag is of de aange- toonde receptor volledig functioneel is, maar daarvoor worden in dit onderzoek geen bewijzen geleverd. De ware rol van deze receptor in de pathogenese van dit ziektebeeld zal in verder onderzoek aangetoond moeten worden.

## Suppressie van de Th2 signaaltransductie door suplatast tosilate bij patiënten met jaarlijks terugkerende allergische rhinitis

**Bron:** Furukido K, Takeno S, Ueda T, Hirakawa K, Yajin K. *Suppression of the Th2 pathway by suplatast tosilate in patients with perennial nasal allergies.* *Am J Rhinol* 2002; 16:329-336.

**Door:** Mw. Prof. Dr. W. Fokkens, KNO arts, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Suplatast tosilate (IPD-1151T) is een selectieve Th2-cytokineremmer die de productie van IL-4 and IL-5 in mensen en muizen vermindert. Bovendien is er na gebruik van dit middel een verminderde IgE synthese gevonden zonder direct effect op B-cellen. Deze stof wordt in Japan geproduceerd en tot nu toe is ook alleen in Japan onderzoek naar deze stof verricht.

De hier besproken studie beschrijft het positieve effect van suplatast tosilate op symptomen en allergische inflammatie bij patiënten met jaarlijks terugkerende allergische rhinitis, waarbij een significante afname van symptomen wordt waargenomen. Hoewel deze studie niet dubbelblind en placebo-gecontroleerd is, zijn dergelijke studies wel verricht bij astma patiënten (Tamaoki J, et al. *Lancet* 2000;356:1444). Opvallend in deze studie is het zeer grote effect van het middel op neusverstoppingsklachten, iets wat tot nu toe alleen met een lokaal corticosteroïd kon worden bereikt. De beschreven bijwerkingen van het oraal toegediende middel zijn zeer beperkt.

In deze studie wordt ook gekeken naar het effect van suplatast tosilate op cellen en cytokines in 'cytobrushes' van het neusslijmvlies. Bij de patiënten met jaarlijks terugkerende allergische rhinitis, wordt een significante afname gezien van het percentage inflammatoire cellen (EG2, CD4, and CD8) en van een aantal Th2-cytokines (IL-4, IL-5, IL-13). De auteurs claimen dat suplatast tosilate werkt via suppressie van Th2-cellen.

### Commentaar

Deze nieuwe stof, suplatast tosilate, is potentieel een veelbelovend middel met name voor neusverstopingsklachten bij patiënten met jaarlijks terugkerende allergische rhinitis. Het zou interessant zijn als er ook bij patiënten met rhinitis onderzoek naar dit middel wordt uitgevoerd met behulp van dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studies. Daarnaast zou de mate van effectiviteit en veiligheid ten opzichte van een nasaal corticosteroid moeten worden bestudeerd. Het is opvallend dat een zo veel belovende nieuwe stof, die inmiddels al vijf jaar beschikbaar is in Japan, tot nu toe geen enkele niet-Japanse studie heeft opleverd. Gezien de uitgebreid beschikbare Japanse studies en de potentiële mogelijkheden van dit middel lijkt me dit dringend gewenst.

## Vroege structurele afwijkingen in de luchtwegwand bij kinderen met astma.

**Bron:** Payne DNR, Rogers AV, Adelroth E, Bandi V, Guntupalli KK, Bush A, Jeffery K. *Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma. Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:78-82.

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

Specifieke afwijkingen in de structuur van de luchtwegwand wordt bij volwassenen met astma gevonden. Een verdikking van de basaalmembraan kan als pathognomonisch voor astma beschouwd worden. In welk stadium van de ziekte deze 'remodelling' van de luchtwegen ontstaat is niet duidelijk. In een internationale studie uit Engeland, Zweden en de Verenigde Staten is met lichtmicroscopie gekeken naar de dikte van de basaalmembraan in endobronchiaal verkregen biopten van kinderen en volwassenen. Negentien kinderen met ernstig astma en grote corticosteroid behoefte (1600 µg of meer), tien kinderen zonder astma en drie volwassenen groepen: acht gezonde controles, tien mild steroid-naïeve astmatici en zes in verband met een astma-

aanval beademde volwassenen.

De dikte van de basaalmembraan van de onderzochte kinderen met astma was vergelijkbaar met deze van de volwassenen met astma en groter dan de basaal membraan van de gezonde kinderen en volwassen controles. Conclusie is dat structurele afwijkingen aan de luchtwegen bij astma al in een vroeg stadium kunnen ontstaan.

### Commentaar

Dit is de eerste studie die op gestandaardiseerde wijze de basaalmembraan meet bij kinderen met astma en dit vergelijkt met volwassenen met astma. De studie laat zien hoe vroeg in het ziekteproces er reeds structurele afwijkingen in de luchtwegwand kunnen ontstaan. Het ontbreken van een relatie tussen de dikte van de basaalmembraan en de duur van de ziekte, longfunctie, leeftijd en mate van eosinofiele inflammatie van de mucosa ondersteunt dit. Het actueel gepostuleerde concept voor astma is dat er primair sprake is van een chronisch inflammatoir proces dat later overgaat in een stadium van 'remodelling' van de luchtwegen. Het idee is dat door vroege interventie met potente anti-inflammatoire therapie het stadium van 'remodelling' kan worden voorkomen. Voor beide hypothesen is overigens geen bewijs. Kanttekening bij deze studie is dat de onderzochte kinderen niet representatief zijn voor de overgrote meerderheid van kinderen met astma. De onderzochte kinderen hadden zeer ernstig astma met persisterende klachten ondanks maximale conventionele therapie. Longitudinale studies met jonge kinderen met minder ernstig astma en follow-up van bronchiaalbipten, moeten uitwijzen wanneer de basaalmembraan zich verdikt, of dit voorafgegaan wordt door eosinofiele inflammatie en wat het effect van anti-inflammatoire medicatie is op dit proces.