

Nederlands Tijdschrift
voor Allergie, Astma en
Klinische Immunologie

JAARGANG 20 | NUMMER 1
FEBRUARI 2020

clinic

INTERVIEW met Paul Hagedoorn: Oplossing voor niet langer leverbare Rhinocort Turbuhaler

Ontwikkeling en uitvoerbaarheid van een allergiedienst voor de eerste lijn

B.M.J. Flokstra-de Blok, E. van Heijst, dr. J.W.H. Kocks, J.N.G. Oude Elberink, M.L.A. Schuttelaar, J.L. van der Velde, T. van der Molen, A.E.J. Dubois

Epicutane immuuntherapie: de volgende stap in voedselallergie-desensibilisatie

N.W. de Jong

De RAGE-receptor, een sleutelmolecuul in de pathofysiologie van obstructieve longziekten

S.D. Pouwels, N.H.T. ten Hacken

Gas geven of remmen? Immuunmonitoring als basis voor immuuntherapie

D. Hamann, J.G.M.C. Damoiseaux, A.W. Langerak, E.G. van Lochem, H.G. Otten

Contactallergieën op de kinderleeftijd

A.C.M. Kunkeler, Y.C.M. Duijvestijn

Exacerbaties van astma: definitie, predictie en preventie

R.J.B. Loijmans

Filaggrinemutaties zijn geassocieerd met polysensibilisatie

A.N. Voorberg, M.L.A. Schuttelaar

1



Jenna, 26, prescribed Nucala since June 2016



Nucala: The only anti-IL-5 to demonstrate powerful and lasting exacerbation reduction** and safety for up to 4.5 years¹

AT HOME²**
- Pre-filled pen



IN OFFICE²**
- Pre-filled pen
- Lyophilised powder

** Number of exacerbations before start of study was 1.79 (n=347).
During the study exacerbations reduced to: year 1 0.80, year 2 0.82, year 3 0.71 and year 4 0.80 (n=323; n=302; n=286; n=170).

Nucala is indicated as an add-on treatment for severe refractory eosinophilic asthma in adults, adolescents, and children aged 6 years and older.² *The recommended dose of Nucala is 100mg SC once every 4 weeks in adults and adolescents 12 years and older, available in pre-filled pen, or as a lyophilised powder. The licensed dose of Nucala in children aged 6–11 years is 40mg SC regardless of weight, and is available as a lyophilised powder²

IL, interleukin; SC, subcutaneous

Nucala is generally well tolerated. The most commonly reported adverse reactions during treatment were headache, injection site reactions and back pain. In clinical trials, Nucala had a similar incidence of adverse events vs. placebo with the exception of injection site reactions (8% vs. 3%), which occurred mainly within the first three injections²

LIFE BEYOND ATTACKS

NUCALA 
mepolizumab

1. Khatri S, et al. J. of Allergy Clin. Immun. 2018, 143:1742-1751.e7. 2. Nucala SmPC, 2019.

COLOFON

Het Nederlands Tijdschrift voor Allergie, Astma en Klinische Immunologie (NTVAAK) is het officiële wetenschappelijke tijdschrift van de Nederlandse Vereniging voor Allergologie en Klinische Immunologie, verschijnt viermaal per jaar en wordt via controlled circulation kosteloos aangeboden aan internist-allergologen, kno-specialisten, pulmonologen, dermatologen, kinderartsen en arts-assistenten in opleiding werkzaam binnen eerder genoemde specialismen in Nederland.

Het NTVAAK is een praktisch en informatief tijdschrift. Het doel van het tijdschrift is de lezer inzicht en overzicht te geven op medisch gebied. Dankzij het NTVAAK is men snel en op toegankelijke wijze op de hoogte van actuele ontwikkelingen op het gebied van allergie en aanverwante medische vakgebieden.

De inhoud komt tot stand door een onafhankelijke redactieraad teneinde een objectieve informatie-verstrekking te waarborgen. Vanzelfsprekend staat het NTVAAK open voor bijdragen van lezers.

Publicaties of referaten kunnen - na beoordeling door de hoofdredactieraad - worden geplaatst. Voor meer informatie kunt u zich wenden tot de uitgever.

UITGEVER EN REDACTIESECRETARIAAT

Ariez BV
Redactiesecretariaat NTVAAK
Westzijde 22, 1506 EE Zaandam
Tel.: + 31 (0) 75 642 94 20
website: www.ariez.nl
E-mailadres: ntvaak@ariez.nl

VOORZITTER HOOFDREDACTIERAAD

Mw. dr. J.N.G. Oude Elberink, internist-allergoloog, UMCG, Groningen

HOOFDREDACTIERAAD

Dhr. dr. D. de Boer, biochemicus, Centraal Diagnostisch Laboratorium, Maastricht UMC+
Dhr. dr. G.J. Braunstahl, longarts, Sint Franciscus Gasthuis, Rotterdam
Dhr. dr. R.G.M. Bredius, kinderarts-immunoloog/ infectioloog, LUMC, Leiden
Dhr. dr. M. van Deuren, internist-immunoloog, Radboudumc, Nijmegen
Mw. dr. J.A.M. Emons, kinderallergoloog, Erasmus MC-Sophia, Rotterdam
Dhr. dr. N.H.T. ten Hacken, longarts, UMCG, Groningen
Mw. dr. H.C. Hafkamp, kno-arts, Reinier de Graaf, Delfts Allergie Centrum, Delft
Dhr. A.F. Karim, internist-immunoloog/allergoloog, Groene Hart Ziekenhuis, Gouda
Dhr. dr. E. van Leer, kinderarts-allergoloog, Groene Hart Ziekenhuis, Gouda
Dhr. dr. R. Lutter, immunoloog, Amsterdam UMC, locatie AMC, Amsterdam
Dhr. dr. ir. M. C. Nawijn, universitair hoofddocent, pathologie en medische biologie, GRIAC research instituut, UMCG, Groningen
Dhr. prof. dr. T. Rustemeyer, dermatoloog, Amsterdam UMC, locatie VUmc
Dhr. dr. M.W.J. Schreurs, medisch immunoloog, Erasmus MC, Rotterdam
Mw. dr. M.L. Schuttelaar, dermatoloog, UMC Groningen
Dhr. prof. dr. F. Smeenk, longarts, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven
Mw. dr. B.J. Vlieg-Boerstra, diëtiste, Vlieg & Melse Diëtisten, Praktijk voor Voedselovergevoeligheid, Medisch Centrum het Span, Arnhem
Dhr. dr. R. Weissenbruch, kno-arts, Wilhelmina Ziekenhuis, Assen

ABONNEMENTSPRIJS

Abonnementen: € 65,00 per jaar, exclusief 9% btw (bedrijven, instellingen, medici die niet in aanmerking komen voor kosteloze toezending via controlled circulation).
Overige tarieven op aanvraag.
Losse nummers: € 19,50 exclusief 9% btw.
Opname: 2.500 ex.
Frequentie: viermaal per jaar.

INGAAN EN BEÏNDIGING ABONNEMENTEN

Abonnementen kunnen op elk gewenst tijdstip ingaan. De eerste abonnementsperiode loopt tot het einde van het kalenderjaar, daarna wordt het abonnement telkens stilzwijgend met één jaar verlengd. Opzeggingen dienen ten minste twee maanden vóór de aanvang van een nieuw kalenderjaar te worden gericht aan de uitgever. Opzeggingen kunnen uitsluitend schriftelijk geschieden.

COPYRIGHT

©Ariez BV, Zaandam. Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag openbaar worden gemaakt of overgenomen worden door middel van druk, microfilm of op welke wijze dan ook, zonder schriftelijke toestemming van de uitgever.

De hoofdredactieraad en uitgever zijn niet aansprakelijk voor de inhoud van de onder auteursnaam opgenomen artikelen of voor de advertenties. De hoofdredactieraad en uitgever wijzen elke verantwoordelijkheid af aansprakelijkheid voor (de juistheid van) de gepresenteerde gegevens af en garanderen noch ondersteunen enig product of enige dienst geadverteerd in deze uitgave, noch staan zij garant voor enige door de vervaardiger van dergelijke producten of diensten gemaakte beweringen. De uitgever heeft het recht advertenties of soortgelijke uitingen zonder opgave van redenen te weigeren.

OMSLAGILLUSTRATIE

Getty Images

ISSN-NUMMER
1879-9434

NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR ALLERGIE, ASTMA EN KLINISCHE IMMUNOLOGIE

2 VOORWOORD

J.N.G. Oude Elberink

3 INTERVIEW

Interview met Paul Hagedoorn: Oplossing voor niet langer leverbare Rhinocort Turbuhaler

6 ALLERGIE

Ontwikkeling en uitvoerbaarheid van een allergiedienst voor de eerste lijn

B.M.J. Flokstra-de Blok, E. van Heijst, J.W.H. Kocks, J.N.G. Oude Elberink, M.L.A. Schuttelaar, J.L. van der Velde, T. van der Molen, A.E.J. Dubois

14

Epicutane immuuntherapie: de volgende stap in voedsel-allergie-desensibilisatie

N.W. de Jong

19

ASTMA KATERN

De RAGE-receptor, een sleutelmolecuul in de pathofysiologie van obstructieve longziekten

S.D. Pouwels, N.H.T. ten Hacken

24

KLINISCHE IMMUNOLOGIE

Gas geven of remmen? Immuunmonitoring als basis voor immuuntherapie

D. Hamann, J.G.M.C. Damoiseaux, A.W. Langerak, E.G. van Lochem, H.G. Otten

29

UIT DE KLINIEK

Contactallergieën op de kinderleeftijd

A.C.M. Kunkeler, Y.C.M. Duijvestijn

32

PROEFSCHRIFTBESPREKING

Exacerbaties van astma: definitie, predictie en preventie

R.J.B. Loijmans

35

JOURNAL SCAN

Filaggrinmutaties zijn geassocieerd met polysensibilisatie

A.N. Voorberg, M.L.A. Schuttelaar

37

MEDEDELINGENAGENDA

ALLE GEPUBLICEERDE ARTIKELN KUNT U VINDEN OP ONZE WEBSITE:

WWW.ARIEZ.NL

Tevens kunt u daar zoeken naar artikelen die in onze andere tijdschriften zijn gepubliceerd.

DR. J.N.G. OUDE ELBERINK

**GEACHTE COLLEGA'S,**

De meeste intranasale corticosteroiden zijn sprays die allen benzalkoniumchloride bevatten, hetgeen irriterend kan zijn voor de slijmvliezen. Voor patiënten was de poederinhalator tot op heden een heel mooi alternatief. De teleurstelling was dan ook groot toen afgelopen jaar de Rhinocort van de markt werd gehaald. Vervolgens bleek voor mij het grote belang van samenwerking en de juiste mensen kennen. Ik benaderde Paul Hagedoorn met de vraag of er mogelijk alternatieven zijn voor de Rhinocort. In het interview met meneer Hagedoorn leest u hoe u met de 'Rhinocort versie van de Pulmicort Turbuhaler' nog steeds dit middel kunt voorschrijven aan patiënten!

Hierop volgt een artikel over de ontwikkeling van de Allergiedienst. Dit is een systeem voor diagnostiek en advies gebaseerd op een vragenlijst en de uitslag van specifiek Immunglobuline E (sIgE). De Allergiedienst is bedoeld om huisartsen te ondersteunen bij het diagnosticeren en behandelen van patiënten met mogelijke allergieën. Hopelijk is de automatisering van deze dienst snel mogelijk, zodat deze kan helpen bij het verbeteren van de zorg in de eerste lijn en verwijzingen naar specialistische zorg zo ook de prioriteit krijgen.

De afgelopen tien jaar zijn grote vorderingen gemaakt op het gebied van specifieke voedselimmunotherapie zoals orale, sublinguale en epicutane immunotherapie. In deze uitgave staat een mooi overzichtsartikel over epicutane immunotherapie. De afgelopen jaren is aangetoond dat RAGE een sleutelmolecuul is in de pathogenese van zowel astma als COPD. In het RAGE-artikel wordt ingegaan op de pathogenese en de mogelijkheden om de remming van RAGE te gebruiken als therapeutisch doelwit of biomarker voor obstructieve longziekten. Daarnaast is er binnen deze editie aandacht voor een proefschrift getiteld: 'Exacerbations of asthma: definition, prediction and prevention'.

Voor de allergologen is immunotherapie synoniem aan behandeling met allergeenextracten. In het artikel van Hamman et al. wordt echter ingegaan op immunotherapie met monoklonale antistoffen, zoals toegepast bij de behandeling van hematologische maligniteiten en solide tumoren, maar ook bij behandeling van auto-immuunziekten. Het is een verslag van het eerste symposium van het College van Medisch Immunologen op 12 juni 2019. Er wordt onder meer ingegaan op voorspellers van respons en het monitoren van effectiviteit en bijwerkingen.

Bij moeilijk te behandelen (atopisch) eczeem dient altijd gedacht te worden aan de mogelijkheid van contactallergieën als bijkomende oorzaak. Kunkeler en Duijvesteyn nemen u mee in de praktijk van contactallergieën op kindereleeftijd. Daarnaast is er een Journal Scan waarin de significante associatie wordt beschreven tussen FLG-mutaties en sensibilisaties voor meerdere contactallergeen tegelijkertijd, zoals gevonden bij patiënten met constitutioneel eczeem.

Ik wens u veel leesplezier.

Dr. J.N.G. Oude Elberink, internist-allergoloog
Voorzitter hoofdredactieraad



**Echte Marketing meesters adverteren in het
Nederlands Tijdschrift voor Allergie en Astma**

Voor offertes en meer informatie, contacteer ons via T: 075-642 94 20 of E: info@ariez.nl



Oplossing voor niet langer leverbare Rhinocort Turbuhaler

Drs. C. Oldenburg

(NED TIJDSCHR ALLERGIE, ASTMA, KLIN IMMUNOL 2020;20:3-4)

De Rhinocort Turbuhaler is een medisch hulpmiddel dat onder andere wordt voorgeschreven bij allergieën die gepaard gaan met klachten zoals een verstopte neus of loopneus. Veel patiënten hebben baat bij deze Turbuhaler. De teleurstelling was daarom groot toen het hulpmiddel ofwel 'device' van de markt werd gehaald. Vanaf het moment dat patiënten gewone neussprays moesten gebruiken, kregen diverse patiënten last van bijwerkingen: met name een kriebel in de neus of een bloedneus. Paul Hagedoorn, senior inhalatietechnoloog bij de Rijksuniversiteit Groningen, werd gevraagd om een oplossing te bedenken.

OPBOUW TURBOHALER EN PRIMAIRE DEELTJESGROOTTE

Hagedoorn onderzocht de oude Rhinocort Turbuhaler van Hanneke Oude Elberink. Zij is de allergoloog die hem voor het onderzoek uitnodigde en zelf ook gebruiker van het device. Het viel Hagedoorn meteen op dat de bouw van de Turbuhaler erg vergelijkbaar is met een ander product: "Ik herkende er veel in van de Pulmicort Turbuhaler, een device waarmee ik veel ervaring heb. De Pulmicort is voor toediening via de longen en wordt vooral gebruikt door patiënten met astma of COPD. Visueel komen de Rhinocort en de Pulmicort overeen: alle onderdelen lijken op elkaar. Ik herkende meteen de gelijkenis toen ik het device uit elkaar haalde, omdat ik vanwege mijn onderzoek op dit gebied weet hoe alle pulmonale devices in elkaar zitten. Ik begon te denken: dit lijkt zoveel op elkaar, is dit wellicht hetzelfde device, maar dan gewoon met een ander opzetstuk voor de specifieke toedieningswijze?"

Bij de apotheek schafte Hagedoorn een type Turbuhaler aan dat nog wel leverbaar is: de Pulmicort® 100 Turbuhaler. Ook dit device werd gedemonteerd en de dimensies bepaald. De onderdelen van de Rhinocort en de Pulmicort bleken exact hetzelfde te zijn. "Met behulp van laserdiffractietechniek heb ik vervolgens van beide devices de pri-

PAUL HAGEDOORN



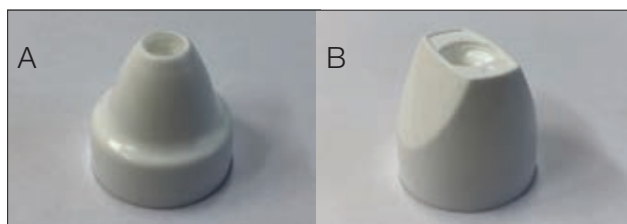
maire deeltjesgrootteverdeling van de geneesmiddelformulering bepaald. Hieruit bleek dat ze precies dezelfde primaire deeltjesgrootteverdeling bevatten. Ook is de geneesmiddelformulering onderzocht op eventuele hulpstoffen. Nu wist ik dus 2 dingen: de devices zijn op het mondstuk na op dezelfde manier opgebouwd, en de primaire deeltjesgrootteverdeling is hetzelfde. Dat betekende dat de Rhinocort en de Pulmicort schijnbaar vergelijkbaar zijn. Dat is interessant!"

SIMULATIES INHALATIEMETHODES

Hagedoorn vervolgt: "Met een speciale testinhalator heb ik gesimuleerd hoe iemand de Rhinocort Turbuhaler zou gebruiken. Daarbij heb ik het drukverschil bepaald en het debiet berekend; het aantal liters per minuut." Hagedoorn simuleerde 3 scenario's: (1) de patiënt sluit 1 neusgat af met een vinger en snuift dan rustig het middel op, (2) de patiënt houdt geen neusgat dicht, maar snuift wel langzaam op en (3) de patiënt houdt wel een neusgat dicht en

Trefwoorden: nasale inhalatiemedicatie, Pulmicort Turbuhaler, Rhinocort, Turbuhaler.

Keywords: nasal inhalation medicines, Pulmicort Turbuhaler, Rhinocort Turbuhaler



FIGUUR 1. Opzetstukjes van **(A)** de Rhinocort Turbuhaler en **(B)** de Pulmicort Turbuhaler.

snuift krachtig. “Aan de hand van het spectrum aan debieten die deze simulaties opleverden, heb ik bij zowel de Rhinocort als de Pulmicort onderzocht hoe de deeltjesgrootte verandert bij de verschillende manieren van op-snuiven. Vanwege het andere opzetstuk hield ik er rekening mee dat de verschuiving in deeltjesgrootteverdeling van de Rhinocort mogelijk anders was dan die van de Pulmicort. Wat bleek echter: de resultaten zagen er precies hetzelfde uit. Ze kwamen significant overeen.”

Toen volgde de ultieme test: Hagedoorn zette het opzetstuk van de Rhinocort op een Pulmicort. Als de devices inderdaad met elkaar overeenkwamen, dan zouden de simulaties ook in deze opzet dezelfde uitkomsten moeten opleveren. “En dat was ook zo!” zegt Hagedoorn verheugd.

BEWAAR HET OPZETSTUK VAN DE RHINOCORT TURBUHALER

Wat betekent dit concreet? Hagedoorn licht toe: “De Rhinocort Turbuhaler is van de markt, maar als patiënten het device nog hebben bewaard, dan kunnen allergologen de Pulmicort® 100 Turbuhaler voorschrijven. Wanneer de patiënt het opzetstuk van de Rhinocort op de Pulmicort plaatst, wat makkelijk te doen is, dan heeft hij precies wat hij nodig heeft. Een grote patiëntengroep heeft hier baat bij. Het is daarom van belang dat patiënten het opzetstuk van hun Rhinocort Turbuhaler bewaren.”

Bij de fabrikant van de Rhinocort is gevraagd of ze nog opzetstukjes hebben liggen, maar op het moment van schrijven is dit nog niet duidelijk. Mochten er in de toekomst geen opzetstukken meer beschikbaar zijn, zal worden onderzocht of het 3D-printen hiervan een mogelijkheid is of dat er een bedrijf kan worden gevonden om de opzetstukken te produceren.

EXPERTGROEP

Het onderzoek van Hagedoorn riep de nodige vragen op. “We zijn druk aan het analyseren geweest. Daarbij stuitten we op veel aspecten waar eigenlijk weinig over bekend is. Veel is gebaseerd op aannames vanuit persoonlijke ervaring van diverse zorgverleners,” vertelt Hagedoorn. “We constateerden bijvoorbeeld dat de snuifkracht invloed had

op de deeltjesgrootte. Dat roept de vraag op: wat is dan beter? Als je krachtig snuift, worden de deeltjes die je inhaleert kleiner, maar wordt hun snelheid hoger en vliegen ze in theorie sneller uit de bocht als ze een hoek om moeten. De anatomie van de neus zal daar zeker ook invloed op hebben. En moet je bij het snuiven dan voorover hangen of juist achterover? Vanuit wetenschappelijk oogpunt blijven nog veel vragen onbeantwoord. Als je de literatuur induikt stuit je op veel losse eindjes.”

Sinds kort maakt Hagedoorn deel uit van een multidisciplinaire expertgroep ‘Nasale toediening’. Naast Hagedoorn als wetenschappelijk onderzoeker, bestaat deze groep onder andere uit een kinderarts, huisarts, allergoloog, KNO-arts, apothekers en verpleegkundigen. In eerste instantie heeft de groep een project opgestart om in kaart te brengen wat bekend is over alle facetten van nasale inhalatiemedicatie. Het gaat dan over de invloed van de deeltjesgrootte en -snelheid alsmede onder andere de houding van de patiënt. “De komende tijd gaan we ook een literatuurstudie doen om de beschikbare kennis te verzamelen,” meldt Hagedoorn. “Aan de hand daarvan bepalen we waar de kennislacunes zitten en willen we subsidie aanvragen voor meer onderzoek naar de factoren waarvan we nu nog onvoldoende weten.”

RHINOCORT-VERSIE

Hagedoorn is positief over de expertgroep. “Het is een mooi initiatief. Men kon me bijvoorbeeld niet vertellen welke vorm van nasale toediening beter is: spray of droge poeder. Met een spray blaas je het middel tegen een bepaalde plek in de neus. Bij poeder snuif je het middel op eigen kracht naar binnen. Ik kan me voorstellen dat het middel dan beter terechtkomt op de plek waar het nodig is. Maar misschien maakt dat niet zoveel uit en komt het meer aan op deeltjes- of druppelgrootteverdeling. En hoe optimaliseer je de dosis aan de hand van hoe hard je snuift? Dat zijn allemaal vraagstukken die bij mij als onderzoeker naar boven komen.” In het laboratorium kunnen Hagedoorn en collega's veel nabootsen. “Maar daarbij hebben we vooral ook de input van de allergologen en KNO-artsen nodig.”

Het onderzoek van de multidisciplinaire expertgroep bevindt zich nu echter nog in een prille fase. Hagedoorn benadrukt de boodschap die momenteel het belangrijkste is: “Met het opzetstukje van de Rhinocort Turbuhaler is het mogelijk om een ‘Rhinocort-versie’ van de Pulmicort Turbuhaler te maken. Op korte termijn kun je daarmee een heleboel patiënten blij maken.”

Ontwikkeling en uitvoerbaarheid van een allergiedienst voor de eerste lijn

Development and feasibility of an allergy management support system (AMSS) in primary care

dr. B.M.J. Flokstra-de Blok^{1,9-11}, E. van Heijst^{2,9,10}, dr. J.W.H. Kocks^{3,9}, dr. J.N.G. Oude Elberink^{4,9,10},
dr. M.L.A. Schuttelaar^{5,9}, dr. J.L. van der Velde^{6,9,10}, prof. dr. T. van der Molen^{7,9,10}, prof. dr. A.E.J. Dubois^{8,9,10}

Dit artikel is een bewerking van Flokstra-de Blok BM, et al. J Asthma Allergy 2017;10:57-65 en Flokstra-de Blok BM, et al. Clin Transl Allergy 2018;8:18.

SAMENVATTING

De Allergiedienst is een systeem voor diagnostisch en advies gebaseerd op een vragenlijst en de uitslag van specifiek Immunglobuline E (sIgE). Deze dienst is ontwikkeld om huisartsen te ondersteunen bij het diagnosticeren en behandelen van patiënten met mogelijke allergieën. Een pilotstudie werd verricht om de uitvoerbaarheid van deze Allergiedienst voor de eerste lijn te testen. In deze pilotstudie ontvingen huisartsen diagnostische en beleidsadviezen van de Allergiedienst naast sIgE-testresultaten (interventiegroep) of alleen sIgE-testresultaten (controlegroep). De Allergiedienst-adviezen zijn gebaseerd op de sIgE-testresultaten en de Allergiedienst-vragenlijst die door de patiënt is ingevuld. De Allergiedienst werd

als uitvoerbaar beschouwd als >70% van de Allergiedienst-adviezen naar de huisarts zijn gestuurd binnen 10 werkdagen nadat het sIgE testresultaat bekend was. Daarnaast vulden huisartsen een vragenlijst in over hun (voorlopige) diagnose en beleid voordat (T1) en nadat (T2) zij de sIgE-testresultaten hadden ontvangen. Overeenkomsten en verschillen in diagnose, medicatie en verwijzingen tussen huisartsen en de Allergiedienst werden onderzocht op T1 en T2. Tot slot vulden huisartsen in de interventiegroep een vragenlijst in om de bruikbaarheid van de Allergiedienst te evalueren. Resultaten: In totaal zijn 101 patiënten geïncludeerd door 27 huisartsen. In de interventiegroep vulden 42 patiënten (72%) de Allergiedienst-vragenlijst in. Het merendeel van de Aller-

¹universitair docent, onderzoeker, GPRI, Rijksuniversiteit Groningen, Groningen, ²hoofd Astma-/COPD dienst, Certe Huisartsenlaboratorium, ³huisarts en onderzoeker, GPRI, Groningen en professor of inhalation medicine, Observational Pragmatic Research Institute, Singapore, ⁴internist-allergoloog, afdeling Interne Geneeskunde, ⁵dermatoloog, afdeling Dermatologie, ⁶huisarts en postdoctoraal onderzoeker, afdeling Huisarts-geneeskunde en Ouderengeneeskunde, ⁷emeritus hoogleraar Huisartsgeneeskunde, afdeling Huisartsgeneeskunde en Ouderengeneeskunde, ⁸emeritus hoogleraar Kinderallergologie, afdeling Kinderlongziekten en Kinderallergologie, ⁹UMC Groningen, Groningen, ¹⁰Groningen Research Institute for Asthma and COPD, Groningen, ¹¹Beatrix Kinderziekenhuis, afdeling Pulmonologie en Allergologie, Groningen.

Correspondentie graag richten aan: mw. dr. B.M.J. Flokstra-de Blok, onderzoeker, GPRI, Prof. E.D. Wiersmastraat 5, 9713 GH Groningen, tel.: 050 211 38 98, e-mailadres: bertine@gpri.nl

Belangenconflict: dr. J.W.H. Kocks is medisch adviseur van de Astma/COPD dienst van Certe en adviseur bij de Groninger Huisartsen Coöperatie. Prof. dr. T. van der Molen is momenteel werkzaam bij GSK in Londen en is lid van de raad van toezicht van Certe. Financiële ondersteuning: de pilotstudie werd ondersteund met een doelmatigheid-subsidie van het UMC Groningen (CDO12.0060/round 2012-2/nr.140). De ontwikkeling van de Allergiedienst werd ondersteund door onafhankelijke ('unrestricted') subsidies van Phadia BV (2009) en ALK Abelló BV (2013-12ACT-05). Deze financieringsorganen waren niet betrokken bij het ontwerpen van het onderzoek, noch bij het verzamelen, analyseren en interpreteren van gegevens en het schrijven van het manuscript.

Trefwoorden: allergie, allergiedienst, diagnose, eerste lijn, ontwikkeling, uitvoerbaarheid.

Keywords: allergy, development, diagnosis, feasibility, management support system, primary care.

ONTVANGEN 13 DECEMBER 2018, GEACCEPTEERD 6 MAART 2019.

giedienst-aanbevelingen (93%) was teruggestuurd naar de huisarts binnen 10 werkdagen nadat de slgE-testresultaten bekend waren, (gemiddeld [SD] 4,7 [4,0] werkdagen). Huisartsen in de interventiegroep rapporteerden in 91% van de gevallen grotendeels of gedeeltelijk de aanbevelingen van de Allergiedienst op te volgen. De totale overeenstemmingscores met betrekking tot de diagnose waren significant hoger ($p < 0,001$) in de interventiegroep dan de controlegroep (gemiddelde [SD]; 0,9 [1,8] versus -0,8 [1,0]). De overeenkomst betreffende medicatie of verwijzing tussen huisartsen en Allergiedienst ver-

schilde niet tussen de interventie en de controlegroep. Huisartsen in de interventiegroep waren positief over de Allergiedienst. De Allergiedienst kan als uitvoerbaar worden beschouwd voor de eerste lijn. Huisartsen lijken de Allergiedienst-adviezen te volgen. De Allergiedienst heeft de potentie om een bijdrage te leveren aan de kennis en kunde van huisartsen om nog betere zorg te bieden aan allergiepatiënten in de eerste lijn.

(NED TIJDSCHR ALLERGIE, ASTMA, KLIN IMMUNOL 2020;20:5-12)

SUMMARY

The allergy management support system (AMSS) is a clinical decision support system based on a questionnaire and specific immunoglobulin E (slgE). It is developed to assist general practitioners (GPs) to handle the increasing burden of allergic diseases and it facilitates the diagnosis and management of allergies. A cluster-randomized controlled pilot study was performed to test the feasibility of this AMSS for primary care. GPs received either the diagnostic and management recommendations generated by the AMSS in addition to slgE test results (intervention group) or only the slgE results (control group). The AMSS recommendations are based on the previously developed patient-completed AMSS questionnaire and slgE test results. The AMSS was considered feasible when >70% of the AMSS recommendations were sent to the GP within ten working days of slgE testing. GPs completed a questionnaire on their diagnosis and management before (T1) and after (T2) receiving slgE test results. Agreement and disagreement concerning diagnosis, medication and referrals between GPs and AMSS was investigated at T1

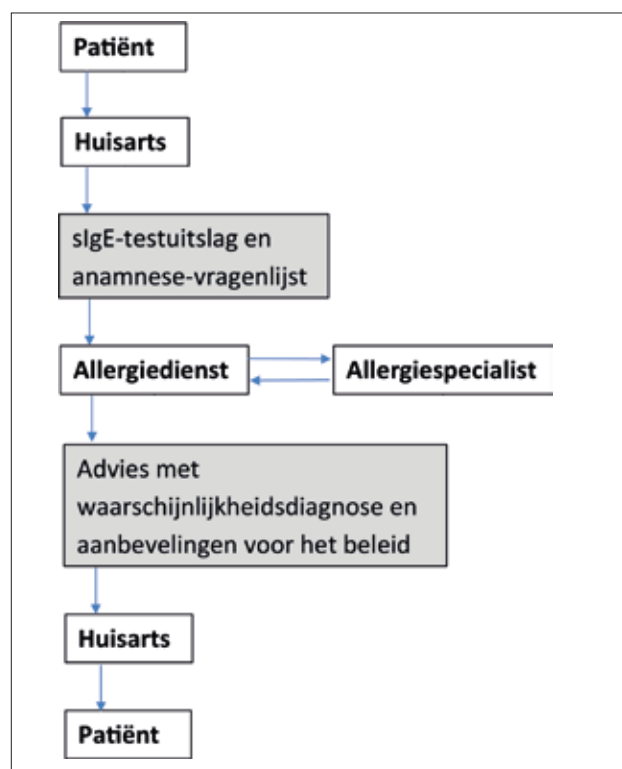
and T2. A total agreement score between GPs and AMSS was calculated. GPs in the intervention group completed a questionnaire to evaluate the utility of the AMSS. A total of 101 patients were included by 27 GPs. Forty-two patients (72%) completed the AMSS questionnaire in the intervention group. The majority of the AMSS recommendations (93%) were returned to the GP within 10 working days after slgE test results were known (mean [SD] 4.7 [4.0] working days). GPs in the intervention group reported largely or partly following the AMSS recommendations in 91% of cases. The total agreement scores concerning diagnosis were significantly higher ($p < 0.001$) in the intervention group than the control group (mean [SD]; 0.9 [1.8] vs -0.8 [1.0]). The agreement concerning medication or referral between GPs and AMSS did not differ between the intervention and the control group. GPs in the intervention group were reasonably positive about the AMSS. The AMSS can be considered to be feasible for primary care. GPs tend to follow the AMSS recommendations. The AMSS may contribute to the improvement of GPs to better manage allergy patients in primary care.

INLEIDING

Allergie is een van de meest voorkomende chronische aandoeningen en het aantal mensen dat een allergische aandoening heeft neemt wereldwijd toe.¹⁻⁴ Momenteel hebben naar schatting meer dan 150 miljoen mensen in Europa allergische symptomen. De schatting is dat dit in het volgende decennium verder zal toenemen naar 300 miljoen mensen.⁵ Het aantal gecertificeerde allergiespecialisten per hoofd van de bevolking varieert in Europese landen van 1:16.000 tot slechts 1:1.240.000.⁶ In Nederland is deze verhouding naar schatting 1:566.667. Het merendeel van

de allergiepatiënten wordt behandeld in de eerste lijn. Dit zijn met name de milde en matige allergieën.

Huisartsen geven echter aan dat zij het diagnosticeren en behandelen van allergieën bij patiënten soms moeilijk vinden. Met name het interpreteren van specifiek immuunoglobuline E (slgE) wordt door huisartsen als lastig ervaren.⁷ Huisartsen wijten dit aan het geringe allergie-onderwijs in de opleiding.⁸ Mogelijk worden hierdoor niet-ernstige allergiepatiënten onterecht verwezen naar de tweede lijn en worden ernstige allergiepatiënten



FIGUUR 1. Schematische weergave van de Allergiedienst.^{13,14}

ten onrechte niet verwezen naar de tweede lijn. Uit een studie in Schotland blijkt dat slechts 43% van de patiënten die door de huisarts naar een regionale allergiekliniek verwezen zijn, een IgE-gemedieerde allergie heeft.⁹ In het Verenigd Koninkrijk wordt geschat dat waarschijnlijk een kwart en misschien zelfs de helft van de allergiepatiënten die zijn verwezen naar de tweede lijn eigenlijk in de eerste lijn kan blijven bij een huisarts met allergie als aandachtsgebied.¹⁰ Deze gegevens laten zien dat de zorg voor allergiepatiënten mogelijk kan worden verbeterd. Aan de ene kant lijkt de allergologische zorg in de eerste lijn suboptimaal.¹¹ Huisartsen hebben in het algemeen maar 10 minuten per consult en moeten daarin meerdere vragen van de patiënt behandelen. Aan de andere kant lijkt de specialistische zorg voor allergiepatiënten met de toenemende allergieprevalentie en het geringe aantal specialisten onhoudbaar.¹² Een nieuw zorgmodel voor de allergologische zorg met een prominentere rol voor de huisarts kan een bijdrage leveren aan de oplossing van het probleem. Met dit als achtergrond is de Allergiedienst ontwikkeld. Het doel van de Allergiedienst is om huisartsen te ondersteunen bij het diagnosticeren en behandelen van allergiepatiënten en zodoende de zorg voor allergiepatiënten te verbeteren.^{13,14}

ALLERGIEDIENST

De Allergiedienst is een systeem voor diagnostiek en advies gebaseerd op een vragenlijst die door de patiënt wordt ingevuld en de uitslag van een sIgE-test. De Allergiedienst is geïnspireerd op de Astma-/COPD-dienst (AC-dienst), waarbij huisartsen patiënten met verdenking op astma en/of COPD naar de AC-dienst kunnen verwijzen.¹⁵ Momenteel zijn 19.000 patiënten beoordeeld door de AC-dienst en is aangetoond dat deze dienst uitvoerbaar en effectief is.¹⁵ Het verschil tussen de Allergiedienst en de AC-dienst is dat de Allergiedienst mogelijk in de toekomst volledig geautomatiseerd kan werken, terwijl bij de AC-dienst altijd een beoordeling van een longspecialist vereist is (in verband met de beoordeling van de spirometrie).

Tijdens de pilotfase werkte de Allergiedienst als volgt: een patiënt met allergieklachten bezoekt de huisarts.¹⁴ Wanneer de huisarts besluit om een sIgE-bloedtest aan te vragen, vult de patiënt de Allergiedienst-anamnesevragenlijst in. De antwoorden op de Allergiedienst-vragenlijst en de sIgE-testresultaten worden handmatig geanalyseerd door de onderzoekers van de Allergiedienst. Vervolgens worden de patiëntgegevens en de resulterende Allergiedienst-aanbevelingen gecontroleerd door allergiespecialisten. Daarna wordt het Allergiedienst-advies met waarschijnlijkheidsdiagnose en aanbevelingen voor behandeling naar de

huisarts gestuurd. De huisarts blijft ten allen tijde eindverantwoordelijk en kan besluiten het advies met de patiënt te bespreken of hiervan af te wijken (zie *Figuur 1*).

Dit artikel beschrijft de ontwikkeling en uitvoerbaarheid van de Allergiedienst.^{13,14} Het belangrijkste doel van het uitvoerbaarheidsonderzoek was om te zien of het mogelijk was om een dergelijk systeem daadwerkelijk in de eerste lijn uit te voeren. Daarnaast is er ook naar een aantal secundaire procesindicatoren gekeken.

METHODEN

STUDIEONTWERP

Voor dit onderzoek is gekozen voor een cluster-gerandomiseerde gecontroleerde pilotstudie. Dit hield in dat huisartsen in de interventiegroep Allergiedienst-adviezen ontvingen naast de sIgE-testresultaten, terwijl huisartsen in de controlegroep geen Allergiedienst-adviezen ontvingen en de gebruikelijke zorg uitvoerden op basis van alleen de sIgE-testresultaten. Deze pilotstudie is goedgekeurd door de lokale medisch ethische toetsingscommissie (METc 2013/129) die beoordeelde dat de studie niet onder de Nederlandse wet op medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen valt. Deelname was vrijwillig, alle deelnemers kregen schriftelijke informatie over het onderzoek en alle deelnemers ondertekenden een informed-consent-formulier.

DEELNEMERS

Alle huisartsen die verbonden zijn aan een regionaal huisartsenlaboratorium in het noorden van Nederland werden uitgenodigd om deel te nemen aan deze pilotstudie. Gedurende 6 maanden (januari-juli 2014) includeerden deelnemende huisartsen patiënten, zowel kinderen als volwassenen. Het enige inclusiecriteria was dat de huisarts een sIgE-bloedonderzoek aanvraag in het kader van een allergiegerelateerd-probleem bij de desbetreffende patiënt. Van expliciete exclusiecriteria was geen sprake.

ALLERGIEDIENST

Deelnemende patiënten in de interventiegroep en controlegroep vulden de Allergiedienst-vragenlijst in en stuurden deze naar de Allergiedienst. Samen met de sIgE-testresultaten werd de Allergiedienst-vragenlijst beoordeeld door de Allergiedienst-onderzoekers (onderzoeker gepromoveerd in de medische wetenschappen en geneeskundestudenten) en allergiespecialisten (kinderallergoloog, allergoloog, dermatoloog zie *Figuur 1*). De onderzoekers stuurden dit Allergiedienst-advies samen met een kopie van de ingevulde Allergiedienst-vragenlijst en de sIgE-testuitslag per post naar de huisartsen in de interventiegroep. Voor evaluatiedoeleinden formuleerden zij ook een Allergiedienst-advies voor de patiënten in de controlegroep, maar deze werd niet verzonden naar de huisartsen in de controlegroep.

Op basis van de antwoordpatronen op de Allergiedienst-vragenlijst en sIgE-testresultaten werden patiënten ingedeeld in diagnostische categorieën (waarschijnlijkheidsdiagnosen). Elke diagnostische categorie is gekoppeld aan een aanbeveling voor behandeling. In totaal zijn er momenteel ongeveer 150 verschillende categorieën: van allergische rinitis, astma, constitutioneel eczeem, anafylaxie, voedselallergie, bijen/wespenallergie en andere allergieën (latexallergie, werkgerelateerde allergie, medicatie-allergie, urticaria). De categorieën zijn gebaseerd op het type allergie, de ernst en de behandelstatus. Ook zijn niet-allergische categorieën gedefinieerd (bijvoorbeeld 'niet-allergische rinitis' en 'onwaarschijnlijke voedselallergie'). De aanbevelingen voor behandeling zijn gebaseerd op allergierichtlijnen voor huisartsen en specialisten aangevuld met klinische kennis en expert-opinion. De aanbeveling is meestal gestructureerd als een initiële therapeutische optie, gevolgd door vervolgstappen indien de initiële behandeling niet het gewenste effect heeft. De aanbevelingen voor behandeling kunnen ook niet-medicamenteuze aanbevelingen zijn of een aanbeveling voor verwijzing. Achtergrondinformatie bij de aanbevelingen werd als bijlage aan de huisarts verstrekt. Deze achtergrondin-

formatie was specifiek geformuleerd voor de Allergiedienst.¹³

METINGEN BIJ PATIËNTEN

Deelnemende patiënten in de interventie- en controlegroep vulden de Allergiedienst-vragenlijst in bestaande uit 12 (hoofdzakelijk) meerkeuzevragen over symptomen, uitlokkende factoren, ernst en medicatie met betrekking tot hun allergieën.

METINGEN BIJ HUISARTSEN

EFFECTIVITEITSMETING EN CASUSSPECIFIEKE EVALUATIE

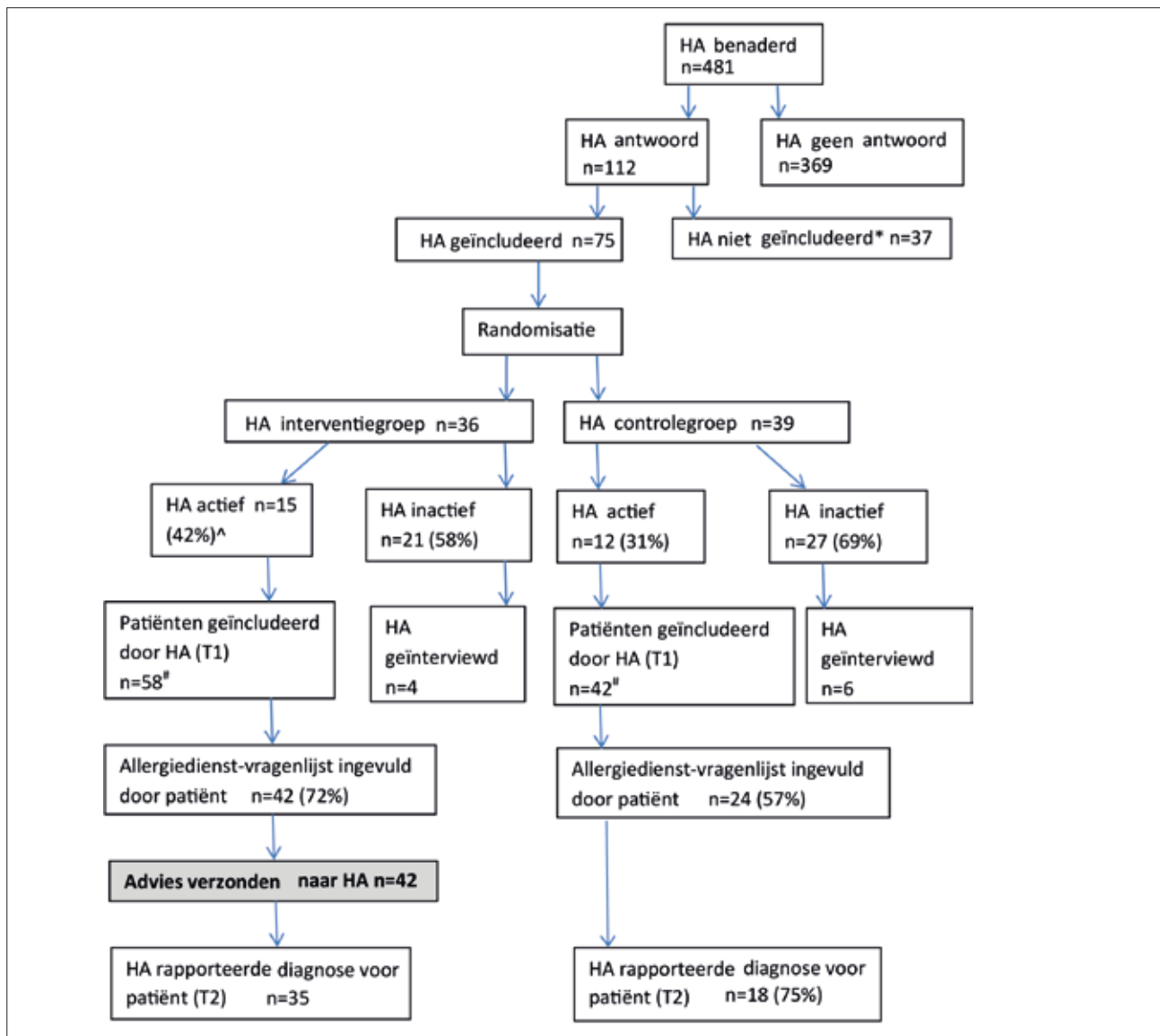
Huisartsen in beide groepen vulden een korte vragenlijst in met meerkeuzevragen over diagnose en beleid (medicatie, doorverwijzing en/of niet-medicamenteuze aanbevelingen). Deze vragenlijst is tweemaal afgenomen: op het moment van inclusie van de patiënt (T1) en op het moment dat de sIgE-testresultaten (en in het geval van de interventiegroep, het Allergiedienst-advies) bekend waren (T2). Voor huisartsen in de interventiegroep bevatte de T2-vragenlijst ook 3 meerkeuzevragen om de casusspecifieke Allergiedienst-adviezen te evalueren.

PROCESEVALUATIE

Na afloop van de inclusieperiode vulden de huisartsen in de interventiegroep een vragenlijst in om de Allergiedienst-aanbevelingen die ze tijdens de pilotstudie ontvingen te evalueren en om de bruikbaarheid van de Allergiedienst voor de eerstelijnszorg te evalueren. Deze vragenlijst bestond uit 13 meerkeuzevragen en 1 vraag om de Allergiedienst te beoordelen met een score tussen 1 (slechtste) en 10 (beste).

STATISTISCHE ANALYSE

De Allergiedienst werd als haalbaar beschouwd wanneer >70% van de Allergiedienst-aanbevelingen binnen 10 werkdagen nadat de sIgE testuitslag bekend was naar de huisarts werd gestuurd. Beschrijvende statistiek omvatte gemiddelden (SD) en percentages. Niet-parametrische statistieken werden uitgevoerd met behulp van de Mann-Whitney U-test of Fisher's exact test. Overeenkomsten in diagnose, medicatie en verwijzingen tussen huisartsen en Allergiedienst werden onderzocht op de momenten T1 en T2. Voor elke patiënt werd het aantal diagnosen dat zowel door de Allergiedienst als de huisarts werd gesteld opgeteld. Het aantal keren dat de Allergiedienst wel en de huisarts niet de diagnose stelde (verschil A) en aantal keren dat de Allergiedienst niet en de huisarts wel de diagnose stelde (verschil B) werd ook opgeteld. Een



FIGUUR 2. Stroomdiagram van de pilotstudie.¹⁴

*Huisartsen die antwoordden niet deel te nemen gaven als reden: te druk/geen prioriteit (n=17), verhuizingen/veranderingen in de praktijk (n=6), verwachtte geen relevante gevallen (n=4), aangesloten bij een ander laboratorium (n=4), reageerde te laat (n=2) of een andere reden (n=4). ^Percentages zijn gebaseerd op voorgaande stap in de figuur. # In totaal waren 101 patiënten geïnccludeerd door huisartsen. Voor 1 patiënt was het echter onduidelijk door welke huisarts zij was geïnccludeerd en dus of de huisarts afkomstig was uit de interventie- of controlegroep. Ook heeft ze de Allergiedienst-vragenlijst niet ingevuld en is daarom uitgesloten van verdere analyse.

HA=huisartsen

totale overeenkomstscore werd vervolgens berekend als overeenkomst minus zowel verschil A als B. Vervolgens werd de verandering van de scores berekend als T2-scores minus T1-scores. Dezelfde methodiek is ook gebruikt voor de mate van overkomst tussen huisarts en Allergiedienst qua medicatievoorschriften en verwijzingen. De gegevens zijn geanalyseerd met behulp van SPSS 22.0 (IBM, Chicago, VS).

RESULTATEN

Van de 75 geïnccludeerde huisartsen hebben 27 huisartsen

gezamenlijk 101 patiënten geïnccludeerd (aantal patiënten per huisarts: mediaan 3 patiënten, spreiding 1-14 patiënten). Van deze patiënten hebben 66 de Allergiedienst-vragenlijst ingevuld (zie Figuur 2). Tabel 1 beschrijft de karakteristieken van de geïnccludeerde huisartsen en patiënten. In het aantal (voorlopige) diagnoses gemeld door de huisartsen was geen significant verschil tussen de interventie- en de controlegroep.

TABEL 1. Beschrijvende gegevens van de huisartsen en patiënten op T1.¹⁴

	Huisartsen	
	Interventiegroep (n=36)	Controlegroep (n=39)
Geslacht, n (man/vrouw)	25/11	28/11
Aantal inwoners in vestigingsplaats, n (<20,000/>20,000)	23/13	27/12
	Patiënten	
	Interventiegroep (n=58)	Controlegroep (n=42)
Geslacht, n (man/vrouw)	18/39 [#]	13/29
Leeftijd, gemiddelde in jaren (SD)	28,7 (18,6)	28,5 (17,9)
Leeftijd, n (<18 jaar/>18 jaar)	20/38	16/26
(Voorlopige) diagnose van huisarts, n (%) ^		
- Allergische rhinitis	36 (62)	24 (57)
- Astma	11 (19)	10 (24)
- Eczeem	5 (9)	4 (10)
- Bij- / wespallergie	0	0
- Medicatie-allergie	0	2 (5)
- Latexallergie	0	0
- Voedselallergie	9 (16)	8 (19)
- Geen voorlopige diagnose	3 (5)	3 (7)
- Anders	12 (21)	6 (14)
Medicatie voorgeschreven door huisarts, n (%)	33 (57)	28 (67)
Niet-medicamenteus advies door huisarts, n (%)	29 (50)	21 (50)
Verwezen door huisarts, n (%)	3 (5)	3 (7)

[^] meer dan 1 categorie is mogelijk, [#] 1 mist.
ⁿ=aantal, ^{SD}=standaarddeviatie.

HAALBAARHEID

Het merendeel van de Allergiedienst-aanbevelingen (93%) werd teruggestuurd naar de huisarts binnen 10 werkdagen nadat de sIgE-testresultaten bekend waren (gemiddelde [SD] 4,7 [4,0] dagen).

CASUSSPECIFIEKE EVALUATIE VAN ALLERGIEDIENST-AANBEVELINGEN

Op T2 rapporteerden huisartsen in de interventiegroep dat de Allergiedienst-aanbevelingen in 80% van de gevallen compleet en to the point waren, dat ze in 80% van de gevallen grotendeels instemden met de Allergiedienst-aanbevelingen en dat ze in 91% van de gevallen grotendeels of gedeeltelijk de Allergiedienst-aanbevelingen opvolgden.

DIAGNOSE: OVEREENKOMST TUSSEN ALLERGIEDIENST EN HUISARTSEN

Het aantal overeenkomende diagnoses (Allergiedienst+/HA+) op T1 is gelijk voor de interventie- en controlegroep. Op T2 was het aantal overeenkomende diagnoses echter toegenomen in de interventiegroep en afgenomen in de controlegroep ($p=0,001$). Ook het aantal keren dat 'ver-

schil A' (Allergiedienst+/HA-) voorkwam op T1 was gelijk voor de interventie- en controlegroep. Op T2 kwam het 'verschil A' echter minder vaak voor in de interventiegroep terwijl het juist vaker voorkwam in de controlegroep ($p<0,001$). Het 'verschil B' (Allergiedienst-/HA+) kwam niet vaak voor en veranderde niet gedurende de tijd ($p=0,193$). Wanneer naar de totale overeenkomstscore (overeenkomst minus verschil A en B) voor de diagnose werd gekeken, was deze opnieuw gelijk op T1 voor de interventie- en controlegroep. Op T2 was de totale overeenkomstscore toegenomen in de interventiegroep en afgenomen in de controlegroep ($p<0,001$). Tussen de interventie- en de controlegroep werden geen significante verschillen gevonden in de medicatie en de verwijzingen van de Allergiedienst en de huisartsen. Een uitzondering was medicatie 'verschil A' (Allergiedienst+/HA-) op T2. Dit kwam minder vaak voor in de interventiegroep in vergelijking met de controlegroep ($p=0,026$).

PROCESEVALUATIE

Van de 15 actieve huisartsen in de interventiegroep hebben 14 de algemene evaluatievragenlijst geretourneerd.

Eén vragenlijst werd blanco geretourneerd, waardoor 13 vragenlijsten in aanmerking kwamen voor analyse. De Allergiedienst werd beoordeeld door de huisartsen met een gemiddelde score van 6,7 (maximaal 10). De meerderheid vond de Allergiedienst-aanbevelingen nuttig bij het stellen van de diagnose en het bepalen van het beleid (zie *Figuur 3A*). Een meerderheid vond ook dat de Allergiedienst in de toekomst in het huisartseninformatiesysteem (HIS) zou moeten worden geïntegreerd (zie *Figuur 3B*).

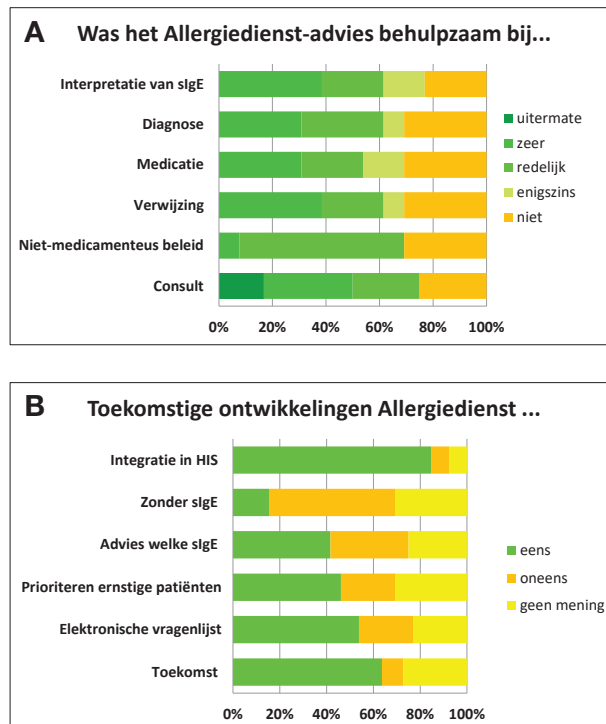
DISCUSSIE

De resultaten van deze pilotstudie laten zien dat de Allergiedienst uitvoerbaar is in de eerste lijn. Bovendien rapporteerde een meerderheid van de huisartsen dat zij de Allergiedienst-adviezen volledig hadden opgevolgd. Dit was bevestigd door de grotere overeenkomst in diagnoses tussen huisartsen en Allergiedienst in de interventiegroep in vergelijking met de controlegroep. De overeenkomst in medicatie of verwijzing tussen huisartsen en de Allergiedienst verschilde niet tussen de interventie en de controlegroep. De huisartsen in de interventiegroep waren positief over de Allergiedienst en voorzagen het nut van de Allergiedienst in de toekomst.

EVALUATIE VAN METHODEN

Na de inclusieperiode bleek dat 27 (36%) van de 75 huisartsen patiënten in de studie had geïnccludeerd. Daarom is na afloop van de pilotstudie een kwalitatief onderzoek uitgevoerd. Semigestructureerde interviews werden gebruikt om de redenen te onderzoeken van huisartsen die geen patiënten in de pilotstudie hadden geïnccludeerd. Na 10 interviews trad verzadiging op (4 huisartsen uit de interventiegroep en 6 huisartsen uit de controlegroep). Huisartsen noemden verschillende redenen om geen patiënten te includeren, onder meer tijdgebrek en het vergeten van het onderzoek. Alle huisartsen benadrukten het belang van herinneringen om betrokken te blijven. Geen van de huisartsen gaf aan dat de Allergiedienst naar verwachting niet effectief of onwerkbaar was.

Een beperking van de pilotstudie is dat de Allergiedienst-vragenlijst niet uitgebreid is gevalideerd. In een eerdere studie werd echter goede overeenstemming (69%) gevonden tussen de aanbevelingen van specialisten (gouden standaard) en aanbevelingen van de Allergiedienst.¹³ Bovendien toont deze pilotstudie aan dat het haalbaar is om met behulp van de Allergiedienst-vragenlijst huisartsen te adviseren over de diagnose en het beleid van allergiepatiënten in de eerste lijn. Hieruit blijkt ook een bepaalde mate van validiteit. Daarnaast kan de generaliseerbaarheid van de studie in twijfel worden getrokken vanwege het



FIGUUR 3 (A) behulpzaamheid van het advies van de Allergiedienst, **(B)** toekomstige ontwikkelingen van de Allergiedienst (aangegeven door de huisartsen in de interventiegroep).¹⁴

HIS=huisartseninformatiesysteem.

relatief lage aantal geïnccludeerde patiënten en het geringe aantal huisartsen dat uiteindelijk deel heeft genomen aan de pilot. Aangezien dit een pilotstudie was, was de intentie en het vermogen niet aanwezig om grote aantallen patiënten te includeren. Ondanks de relatief kleine groepen konden significante verschillen worden aangetoond met betrekking tot diagnose en medicatie. Mogelijk zou een grotere onderzoekspopulatie meer inzicht geven in verschillen qua verwijzing. In de toekomst zijn grotere aantallen patiënten nodig om de Allergiedienst verder te valideren, verfijnen en automatiseren voordat deze volledig kan worden uitgerold. Tot slot moet worden opgemerkt dat een anamnesevragenlijst, zoals die wordt gebruikt in de Allergiedienst, niet bedoeld is als vervanging van een consult bij de allergiespecialist. Het is bedoeld ter ondersteuning van huisartsen. Huisartsen blijven autonoom en eindverantwoordelijk en kunnen altijd besluiten af te wijken van de aanbevelingen van de Allergiedienst.

VERVOLGSTAPPEN

Een belangrijk potentieel van de Allergiedienst in de toekomst is het mogelijke leereffect voor huisartsen die deze dienst gebruiken. Huisartsen kunnen effectiever worden in het identificeren, behandelen en doorverwijzen van aller-

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** De Allergiedienst is uitvoerbaar in de eerste lijn en kan huisartsen ondersteunen bij het diagnosticeren, behandelen en gericht verwijzen van allergiepatiënten.
- 2** De Allergiedienst geeft patiëntspecifieke feedback op elke ingediende casus, wat een potentieel leereffect oplevert bij de huisartsen.
- 3** De Allergiedienst moet geautomatiseerd worden voordat deze volledig kan worden uitgerold in de praktijk. De eerste stappen hiervoor worden momenteel gezet.
- 4** In de toekomst kan de Allergiedienst ondersteunen bij de keuze voor het bepalen van sIgE en het prioriteren van verwijzingen naar specialistische zorg.

giepatiënten door het ontvangen van geïndividualiseerde patiëntspecifieke feedback op elke casus. Dit zal naar verwachting ook een leereffect hebben op het al dan niet aanvragen van een sIgE-test en kennis over de interpretatie van deze bloedbepaling. Op deze manier voldoet de Allergiedienst aan de behoefte van huisartsen die moeite hebben met het interpreteren van sIgE-testresultaten.^{8,16} Mogelijk kan dit directe patiëntgerelateerde leren de zorg voor patiënten met allergieën in de eerste lijn verbeteren.^{17,18}

Voor toekomstig gebruik moet de Allergiedienst vrijwel volledig geautomatiseerd worden en moeten de aanbevelingen bij voorkeur via het HIS in digitale vorm aangeleverd worden.¹⁹ Een andere toekomstige ontwikkeling is dat de huisarts een patiënt de Allergiedienst-vragenlijst laat invullen zonder een sIgE-bepaling te doen. Vervolgens adviseert de Allergiedienst over het al dan niet bepalen van sIgE en welke sIgE. Daarnaast zou de Allergiedienst kunnen ondersteunen bij het prioriteren van verwijzingen naar specialistische zorg op basis van de ernst van de allergie. Deze ontwikkelingen zouden de efficiëntie van de Allergiedienst verder kunnen verbeteren en kunnen bijdragen aan de ontwikkeling van een geïntegreerde zorgroute voor allergiepatiënten.²⁰⁻²² Momenteel werken het huisartsenlaboratorium Certe, de Groninger Huisartsen Coöperatie en de zorgverzekeraar Menzis samen om te onderzoeken op welke manier de Allergiedienst geautomatiseerd kan worden. Ook onderzoeken ze hoe deze dienst, als onderdeel van de reguliere zorg, kan worden aangeboden aan huisartsen in de regio. Voor het aanbieden van de Allergiedienst zal in eerste instantie een investering nodig zijn. Op termijn heeft de Allergiedienst echter de potentie om bij te dragen aan zinnige zorg en zodoende kosten te besparen.

CONCLUSIE

De Allergiedienst kan als uitvoerbaar worden beschouwd voor de eerste lijn. Een meerderheid van de huisartsen rap-

porteerde dat zij de Allergiedienst-aanbevelingen volledig volgden, dat ze positief waren over het gebruik van de Allergiedienst en dat ze optimistisch waren over toekomstige mogelijkheden van deze dienst. Een verfijning van de Allergiedienst is echter nodig (inclusief automatisering) voordat deze volledig kan worden uitgerold. Desalniettemin heeft de Allergiedienst de potentie om een bijdrage te leveren aan de kennis en kunde van huisartsen en om een zo effectief mogelijk verwijsbeleid te ondersteunen door betere zorg te bieden aan allergiepatiënten in de eerste lijn.

REFERENTIES

1. Asher MI, et al. *Lancet* 2006;368:733-43.
2. Pearce N, et al. *Thorax* 2007;62:758-66.
3. Björkstén B, et al., *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:110-24.
4. Prescott S, et al. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:155-60.
5. Muraro A, et al. 2016. *J Allergy Clin Immunol*, 137, 1347-58.
6. Warner JO, et al. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;139:166-74.
7. Gupta RS, et al. *Pediatrics* 2010;125:126-32.
8. Ryan D, et al. *Allergy* 2017;72:1123-8.
9. Kaminski ER, et al. *BMC Res Notes* 2012;5:103.
10. Smith HE, et al. *Clin Transl Allergy* 2016;6:3.
11. Agache I, et al. *Allergy* 2013;68:836-43.
12. Jutel M, et al. *Allergy* 2013;68:1362-9.
13. Flokstra-de Blok BM, et al. *J Asthma Allergy* 2017;10:57-65.
14. Flokstra-de Blok BM, et al. *Clin Transl Allergy* 2018;8:18.
15. Metting EI, et al. *NPJ Prim Care Respir Med* 2015;25:14101.
16. Roberts G, et al. *Allergy* 2016;71:1540-51.
17. Loewen P, et al. *Med Educ* 2017;51:146-57.
18. Williams C. *J Nurs Manag* 2010;18:624-32.
19. Matui P, et al. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2014;24:14005.
20. Diwakar L, et al. *BMJ Open* 2017;7:e012647-2016.
21. Ryan D, et al. *Allergy* 2018;73:827-36.
22. Bousquet J, et al. *Eur Respir J* 2014;44:304-23.



EEN HELDER PAD

Voor patiënten (12+) als aanvullende onderhoudsbehandeling van **ERNSTIG ASTMA MET TYPE 2 INFLAMMATIE** gekenmerkt door **VERHOOGDE BLOEDEOSINOFIELEN EN/OF VERHOOGDE FENO**, die onvoldoende kunnen worden behandeld met hooggedoseerde ICS plus een ander geneesmiddel voor onderhoudsbehandeling¹

**NU OOK GEREgistREERD
VOOR CRSwNP**

De **EERSTE EN ENIGE** biological die twee van de centrale cytokines van type 2 inflammatie IL-4 en IL-13 blokkeert^{1,2}

1. SmPC Dupixent
2. GINA pocket guide Severe Asthma 2019
Voor VPI zie elders in het blad.

Epicutane immuuntherapie: de volgende stap in voedselallergie-desensibilisatie

Epicutaneous immunotherapy: the next step for food allergy desensitization

dr. N.W. de Jong

SAMENVATTING

Voedselallergie is een wereldwijd gezondheidsprobleem waar 5% van de volwassenen en 8% van de kinderen aan lijdt. De afgelopen 10 jaar zijn grote verbeteringen gemaakt op het gebied van specifieke voedselimmunotherapie inclusief orale, sublinguale en epicutane immuuntherapie (EPIT). EPIT, de relatief nieuwe therapie die momenteel wordt onderzocht, maakt gebruik van een met allergeen door-drenkte plakker (DBV Technologies, Montrouge, Frankrijk). Van deze plakkers is met muismodellen aangetoond dat ze het allergeen afleveren in de epidermale laag van normale, intacte huid, waar het wordt opgenomen door de Langerhanscellen (dendritische, vertakte huidcellen) en getransporteerd naar de regionale lymfeklieren. Inmiddels zijn fase I-, IIa- en IIb-onderzoeken uitgevoerd met de VIASKIN® Peanut (DBV Technologies, Montrouge, Frankrijk). Significante verschillen tussen de behandel- en placebogroep zijn gevonden en een fase III-onderzoek is inmiddels gestart bij kinderen van 4-11 jaar. EPIT vertoont een gunstig veiligheidsprofiel, waarbij het merendeel van de bijwerkingen mild is en beperkt tot het gebied van de huidplakker. EPIT is mogelijk een veilig alternatief voor orale en sublinguale immuuntherapie met voedselallergenen. Verder onderzoek is nodig om de klinische werkzaamheid te verbeteren door de duur, concentratie en het blootgestelde oppervlakte te optimaliseren.

(NED TIJDSCHR ALLERGIE, ASTMA, KLIN IMMUNOL 2020;20:13-18)

SUMMARY

Food allergy is a global health problem that affects 5% of adults and 8% of children. In the past decade, significant advances have been made in the field of specific food immunotherapy (IT), including oral (OIT), sublingual (SLIT) and epicutaneous immunotherapy (EPIT). EPIT uses an allergen absorbed patch (DBV Technologies, Montrouge, France), which in murine models has been shown to deliver the allergen to the epidermal layer of normal intact skin, where it is taken up by Langerhans cells and transported to the regional lymph nodes.

Phase I, IIa and IIb studies have been performed with the VIASKIN® Peanut (DBV Technologies, Montrouge, France). Significant differences have been found between treatment and placebo groups, which warranted a phase III trial. This started recently in children aged 4-11 years. EPIT shows a favourable safety profile, with the majority of the side effects being mild and limited to the area of the skin patch. This novel alternative for OIT and SLIT with food allergens might be a potentially safer approach for treating food allergies and all efforts should be made to increase clinical efficacy by fine-tuning duration, concentration and exposed surface area.

Link to video: <https://vimeo.com/252197578>

Correspondentie graag richten aan: mw. dr. N.W. de Jong, associate professor en onderzoeker, Erasmus MC, afdeling Interne Geneeskunde, sectie Allergologie- Klinische Immunologie, rg 533, PO 2040, 3000 CA Rotterdam, tel.: 06 216 979 54,

e-mailadres: n.w.dejong@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: epicutaan, EPIT, immuuntherapie, pinda, voedselallergie.

Keywords: epicutaneous, EPIT, food allergy, immunotherapy, peanut.

ONTVANGEN 13 FEBRUARI 2019, GEACCEPTEERD 8 AUGUSTUS 2019.

INLEIDING

Voedselallergie is een wereldwijd gezondheidsprobleem waar 5% van de volwassenen en 8% van de kinderen aan lijdt. De huidige standaardbehandeling van voedselallergie blijft het strikt vermijden van het allergeen, het lezen van etiketten op producten, voorlichting en het correct behandelen van onbedoelde blootstelling.¹ Zelfs bij nauwgezet vermijden is de kans op een levensbedreigende reactie echter mogelijk.² De afgelopen 10 jaar hebben er grote verbeteringen plaatsgevonden op het gebied van specifieke voedselimmunotherapie, inclusief orale ('oral immunotherapy'; OIT), sublinguale ('sublingual immunotherapy'; SLIT) en epicutane immunotherapie ('epicutaneous immunotherapy'; EPIT).³ Al deze behandelingen zijn bedoeld om een zekere desensibilisatie te bewerkstelligen door voortdurende of herhaalde blootstelling aan het allergene voedsleiwit, hoewel de risico's en het mogelijke profijt van de behandelingen behoorlijk verschillen.⁴

Het werkelijk genezen van de voedselallergie blijkt nog niet mogelijk. In de literatuur bestaat veel discussie over de interpretatie van onderzoeksresultaten voor gebruik in de dagelijkse praktijk. Hoeveelheden die genoemd worden zouden misleidend en te rooskleurig zijn voorgesteld.⁵ Men moet bijvoorbeeld rekening houden met het feit dat een provocatie nooit plaatsvindt als de patiënt griep heeft of slecht gecontroleerd astma, maar het resultaat van de provocatie wordt wel vaak als primair eindpunt in een studie gebruikt. Ook andere factoren zoals sporten en temperatuurswisselingen spelen geen rol tijdens de provocatie. Het werkelijke beschermende effect van de therapie in het dagelijks leven is daardoor onvoorspelbaar.

De pinda-allergie kan dus wel behandeld, maar niet genezen worden. In een recente studie van Greenhawt et al. is onderzocht wat de doelen en verwachtingen zijn van hulpverleners en patiënten bij het inzetten van immunotherapie bij een pinda-allergie. Het belangrijkste doel blijkt het verminderen van de kans op anafylaxie, wat zich vertaalt in een verbeterd sociaal leven met minder angst tijdens reizen en uit eten, en hiermee een verbeterde kwaliteit van leven. Uit het onderzoek bleek ook dat hulpverleners of ouders de therapie niet als genezend beschouwen, maar als aanvulling op het vermijden van het allergeen en andere maatregelen zoals het dragen van een adrenaline-auto-injector.⁶

In de literatuur zijn diverse definities in gebruik om de mate van tolerantie voor het specifieke eiwit te definiëren. Kennis van deze definities is belangrijk omdat de arts de patiënt moet informeren over de dosis die hij/zij zonder risico kan consumeren. De specifieke hoeveelheid pinda-eiwit waarop een patiënt allergisch reageert, noemt men

de 'eliciting dose' of 'reactive dose'. Deze is gerelateerd aan de gestandaardiseerde dosis pinda-eiwit tijdens een voedsel-provocatie: 1 mg, 10 mg, 30 mg, 100 mg, 300 mg, 1.000 mg, 3.000 mg (ongeveer 8 pinda's).⁷

Ook wordt vaak de dosis genoemd waarop (nog) geen allergische reactie plaatsvindt, bijvoorbeeld 1.000 mg pinda-eiwit (ongeveer 2,5 pinda). Helaas kan deze hoeveelheid niet aan de patiënt genoemd worden als dosis waarop de patiënt niet reageert. In het dagelijks leven eet men immers het allergeen niet in oplopende dosering met een ruime periode tussen de doses. Ook de dosis in 1 keer innemen kan een heel andere reactie veroorzaken.⁸

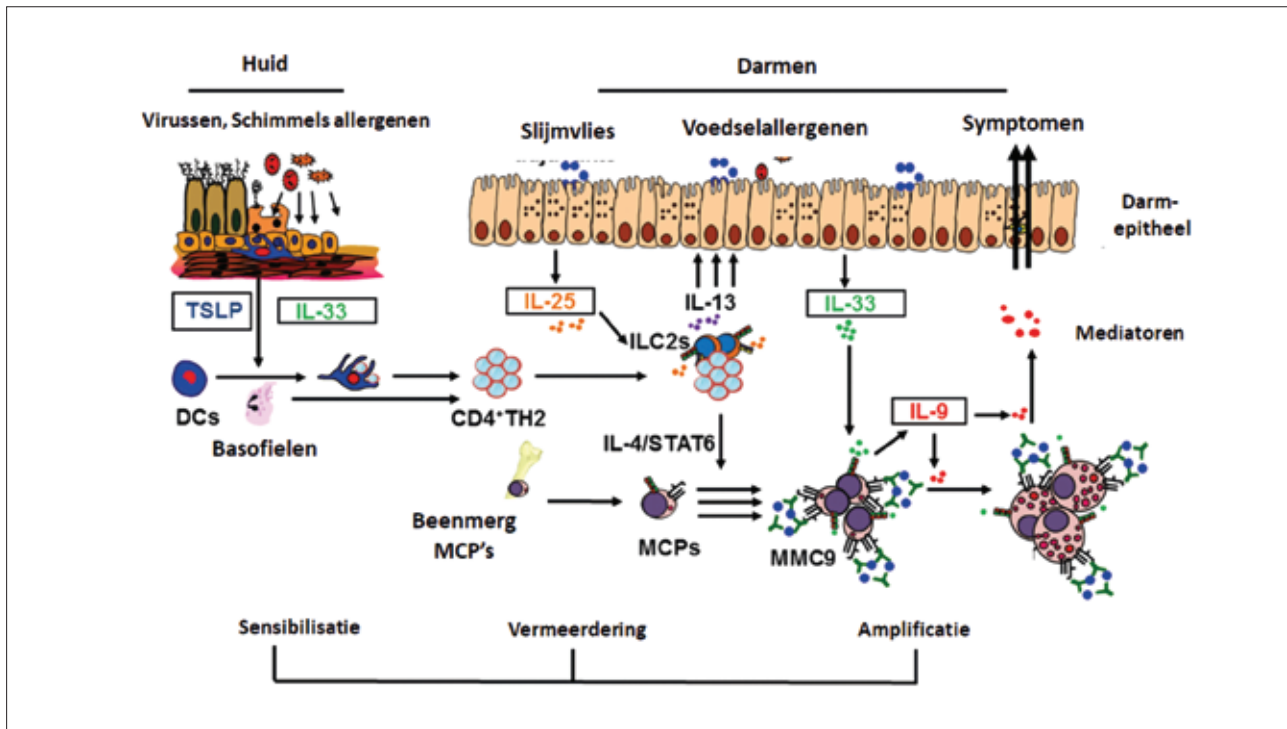
IMMUUNTHERAPIE-STUDIES

In immunotherapie (IT)-studies is het primaire eindpunt vaak gedefinieerd als het verhogen van de 'eliciting dose' met 3 stappen in de reeks. Vaak wordt bijvoorbeeld een startreactiedosis ('initial dose') genoemd van ≤ 10 mg pinda-eiwit, waarbij de minimale dosis na IT waarop de patiënt reageert (de 'exit dose') ≥ 300 mg pinda-eiwit moet zijn (1,5 pinda). Volgens Baumert et al. zou bij ≥ 300 mg pinda-eiwit het risico op een allergische reactie na inname van voorverpakte voedingsmiddelen verlaagd worden met 95%.⁹ Deze 'tolerantie' is helaas niet blijvend en berust op geregelde blootstelling aan voedsel. Als de toediening wordt onderbroken (bijvoorbeeld door ziekte of gebrek aan therapietrouw), gaat het beschermende effect van de desensibilisatie verloren. Permanente tolerantie wordt gedefinieerd als het vermogen voedsel tot je te nemen zonder dat symptomen ontstaan, ondanks langere periodes van onthouding of onregelmatig gebruik.¹⁰

OIT is de meest bestudeerde vorm van therapie. Inmiddels hebben talloze publicaties met succes verschillende niveaus van desensibilisatie aangetoond. Over het aanzienlijke risico van ongewenste, ernstige, behandeling-gerelateerde lokale en systemische voorvallen blijven echter zorgen bestaan.¹¹ Helaas is bij slechts een klein deel van de behandelde patiënten sprake van enige tolerantie op de langere termijn. SLIT is ook bestudeerd, maar in mindere mate. De doeltreffendheid van SLIT wordt beperkt door de allergenendosis, wegens de lage concentratie van de beschikbare extracten en het volume dat onder de tong kan worden gehouden. SLIT wordt in het algemeen wel beter verdragen dan OIT en roept minder hevige negatieve reacties op.¹⁰

VOEDSELALLERGIE EN DE ROL VAN DE HUID

Blootstelling aan voedselallergenen kan via de huid of via het spijsverteringskanaal. Er lopen verschillende onder-



FIGUUR 1. Schematisch overzicht van het mechanisme betrokken bij de stapsgewijze ontwikkeling van immuunglobuline E (IgE)-gemedieerde voedselallergie. In de allergische sensibilisatiefase kunnen omgevings-, mechanische triggers of beide ervoor zorgen dat keratinocyten in de huid 'thymic stromal lymphopoietin' (TSLP) gaan produceren. Dit eiwit rekruteert en activeert dendritische cellen (DC's) of basofielen. Beschadigde epitheelcellen kunnen ook interleuke-33 (IL-33) gaan vrijmaken om zo ST2-expresserende dendritische cellen te activeren. TSLP-geactiveerde DC's migreren naar drainerende lymfeklieren om naïeve CD4+-T-celdifferentiatie te induceren zodat deze differentiëren tot CD4+-Th2 (effector-T/T-geheugen)-cellen. In de allergievermeerderingsfase migreren deze CD4+-Th2-cellen naar de darm waar ze interacteren met daar gelegen type-2 'innate' lymfoïde cellen (ILC2's). Zo worden grote hoeveelheden IL-13 geproduceerd als respons op IL-25-stimulatie vanuit de darmen. In de mastocytose-amplificatiefase zorgen IL-4-signalen van CD4+-Th2-cellen ervoor dat gemigreerde mestcelprogenitoren (MCP's) multifunctionele IL-9-cellen worden. Deze produceren mucosale mestcellen (MMC9's) die sterk toenemen wanneer ingenomen antigenen in aanraking komen met een MMC9 IgE/FcεR-complex. Dit resulteert in rijping van MMC9 en de vermeerdering van mastocytose in de darm, in een autocriene lus. MMC-inductie lijkt dus een sleutelrol te vervullen als cellulair checkpoint in het vermeerderen en propageren van allergische ontstekingen. Dit resulteert in het ontstaan van een IgE-gemedieerde voedselallergie. MMC=mucosale mestcel, STAT6=signaaltransductor en activator van transcriptie, Th2=T-helpercel type 2. Dit figuur is een bewerking van Wang YH. *F1000Res* 2016;5: pii: F1000 Faculty Rev-2660.

zoeken naar de betrokken moleculaire en cellulaire factoren. Bij een niet-intacte huid blijkt de aanwezigheid van *Staphylococcus aureus* op de huid en filaggrinmutaties in de genen invloed te hebben op sensibilisatie voor voedselallergenen.¹² Onderzoekers beschreven al de communicatie tussen huid en darmen tijdens de sensibilisatie en productie van specifiek IgE via het immuunsysteem. De gedachte is dat dendritische cellen en basofielen in de huid na contact met het allergeen migreren naar de lymfeklier. In de lymfeklier vindt differentiatie plaats waarbij specifieke CD4+-Th2-cellen (effector-T- of T-geheugencellen) vervolgens migreren naar de darmen. Na nog enkele

stappen zorgen uiteindelijk de mestcellen voor inflammatie en de ontwikkeling van IgE-gemedieerde voedselallergie (zie *Figuur 1*).¹³ Het feit dat dus de huid en de darmen betrokken zijn bij het ontstaan en hebben van een voedselallergie rechtvaardigt de verschillende toedieningsvormen van IT. De nieuwste vorm van IT, de EPIT, is op bovenstaande hypothese gebaseerd. Via de huid kan mogelijk veilig en gedoseerd een voedselallergeen aangeboden worden aan het immuunsysteem. Hierbij is een tolerantie-inductie mogelijk. Therapieopties gericht op beide systemen is denkbaar, maar tot op heden zijn er geen publicaties over combinaties van bijvoorbeeld SLIT en EPIT.



FIGUUR 2. De VIASKIN® pindaplakker op de bovenrug van een patiënt geplakt. Viaskin Pinda is nog niet goedgekeurd voor marketing. © 2018 DBV Technologies. Alle rechten voorbehouden.

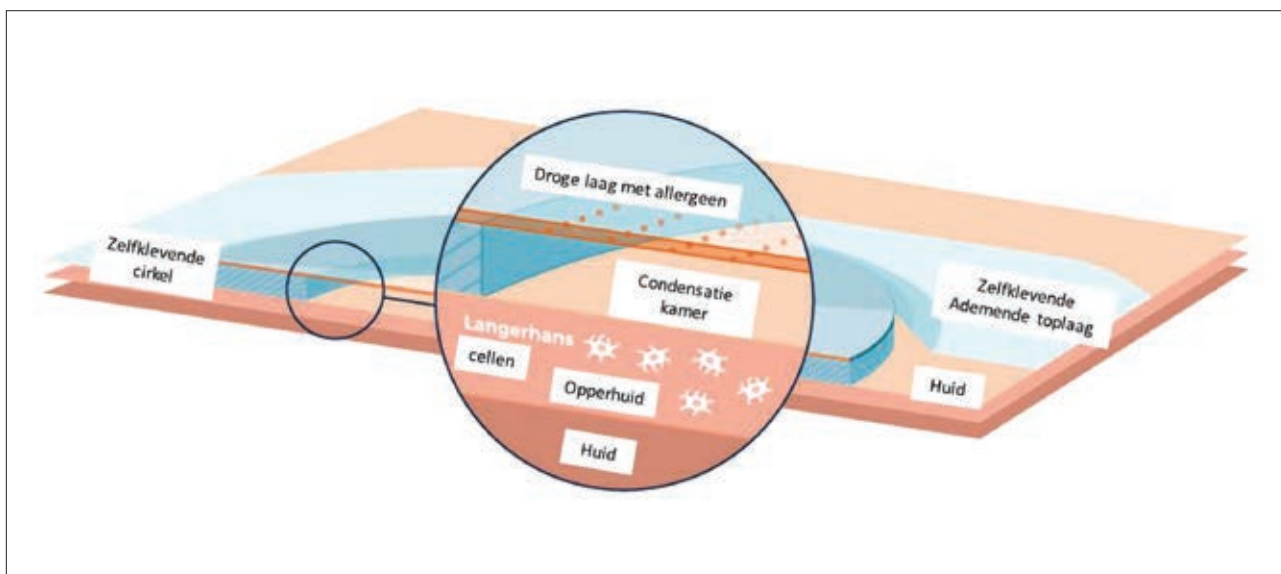
EPICUTANE IMMUUNTHERAPIE

EPIT, de relatief nieuwe therapie die momenteel wordt onderzocht, maakt gebruik van een met allergeen doordrenkte plakker (zie *Figuur 2*). Hiervan is met muismodellen aangetoond dat de plakkers het allergeen afleveren in de epidermis van een normale, intacte huid. Hier wordt het allergeen opgenomen door de Langerhanscellen (dendritische vertakte huidcellen) en getransporteerd naar de regionale lymfeklieren (zie *Figuur 3*).¹⁴ Er is veel interesse in dit nieuwe alternatief voor OIT en SLIT met voedselallergenen

als mogelijk veiligere aanpak voor de behandeling van voedselallergieën.¹⁵

In 2010 is de eerste pilotstudie uitgevoerd met koemelkallergenen en recenter zijn fase I-, IIa- en IIb-onderzoeken uitgevoerd met de VIASKIN® Peanut (DBV Technologies, Montrouge, Frankrijk).^{16,17} In deze onderzoeken werden de VIASKIN® Peanut 100 µg en 250 µg vergeleken met een placebo bij kinderen en volwassenen met een pinda-allergie. Het primaire eindpunt was een tienvoudige toename van de succesvol geconsumeerde dosis in vergelijking met het basisniveau na 52 weken behandeling.

In het fase IIb-onderzoek (n=221, gemiddelde leeftijd 11 jaar) werd na 12 maanden een significant verschil van 25% gevonden in de respons op de behandeling tussen de 250 µg-plakker en de placebo-plakker (95%-BI 7,7-42,3%; p=0,01). Bij het vergelijken van de 100 µg-plakker en de placebo-plakker was dit verschil afwezig. Ook was een leeftijdseffect aanwezig, het verschil in verbetering tussen de 250 µg- en de placebo-plakkers was het grootst bij kinderen van 6-11 jaar, namelijk 34,2% (95%-BI 11,1-57,3%; p=0,008).¹⁶ Tussen de VIASKIN-plakker en de placebo werd in de adolescenten/volwassenengroep geen significant verschil gevonden (p=0,40). Patiënten die het EPIT fase IIb-onderzoek afrondden, werden uitgenodigd om deel te nemen aan een tweejarige verlenging van het onderzoek (fase III) met gebruikmaking van de 250 µg-plakker om de doelmatigheid hiervan gedurende 36 maanden te beoordelen. In deze studie bij 4-11 jarigen was het primaire eindpunt een verhoging van minimaal 3 gestandaardiseerde dosisstappen tussen initiatie provocatie en exit-provocatie.



FIGUUR 3. Het Viaskin-mechanisme van actiefase I. De Viaskin-pindaplakker wordt nog klinisch onderzocht en is door geen enkele instantie goedgekeurd voor marketing. © 2018 DBV Technologies. Alle rechten voorbehouden. *Dit figuur is een bewerking van Wang J, et al. Pediatr Allergy Immunol 2018;29:341-9.*

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** EPIT maakt gebruik van een met allergeen doordrenkte plakker, die het allergeen in contact brengt met de epidermale laag van de huid. Hier wordt het allergeen opgenomen door de Langerhanscellen en getransporteerd naar de regionale lymfeklieren.
- 2** EPIT is een veilige en eenvoudige behandelmethode voor pinda-allergie met een hoog niveau van therapietrouw en is vooral werkzaam bij kinderen van 4-11 jaar.
- 3** VIASKIN® Peanut (DBV Technologies, Montrouge, Frankrijk) is een van de eerste producten die ontwikkelingsfase III hebben bereikt.

VEILIGHEID, DOELMATIGHEID EN THERAPIETROUW

EPIT vertoont een gunstig veiligheidsprofiel, waarbij het merendeel van de bijwerkingen mild is en zich beperkt tot het gebied van de huidplakker. Topische behandeling met corticosteroïden en/of antihistaminica is voldoende om de symptomen te behandelen. Anders dan bij OIT en SLIT worden bij een EPIT-behandeling geen aanhoudende maag-darmsymptomen of eosinofiele oesofagitis gemeld.¹⁸ Wat doelmatigheid betreft, blijkt EPIT een geringer behandelings-effect te hebben, dat groter is bij jongere kinderen. OIT scoort op dat gebied beter dan SLIT en EPIT. De doelmatigheid van SLIT is beperkt door de lage dosering van het allergeen dat onder de tong wordt toegediend.¹⁰ Mogelijke redenen voor het verschil in respons bij adolescenten/volwassenen en kinderen zijn: het minder permeabele stratum corneum, het kleinere formaat van de plakker in verhouding tot het lichaamsvolume en mogelijk minder immunologische plasticiteit bij oudere patiënten. In klinische onderzoeken scoort EPIT hoog op therapietrouw (totaal >96%) en laag op uitvallers (0,9%). Dit is waarschijnlijk vanwege de eenvoudig bruikbare plakkers en het beperkte bijwerkingenprofiel.

Tot nog toe blijkt geen van de therapieën permanente genezing van pinda-allergie op te leveren.¹⁹ Combinaties met andere therapieën zijn nog niet onderzocht, maar kunnen een plausibele optie zijn. Momenteel is VIASKIN® Peanut een van de eerste producten die ontwikkelingsfase III hebben bereikt. De integratie van dit product in de klinische praktijk wordt eind 2019 verwacht, ervan uitgaande dat het product wordt goedgekeurd door de US Food and Drug Administration (FDA).²⁰

SEROLOGIE

Effecten van immuuntherapie ter hoogte van het specifiek IgE is eerder beschreven. Hierbij is het zinvol om de specifieke

cifiek pinda-eiwitcomponenten te bestuderen. Het effect kan afhankelijk zijn van de verhouding van componenten die in het immuuntherapie-extract worden gebruikt. De concentraties van specifieke componenten in de VIASKIN® Peanut zijn: 19-28% Ara h1, 5-9% Ara h2, 62-72% Ara h3 en 3,6% Ara h6, als percentages van de totale hoeveelheid eiwit. Tijdens EPIT verdubbelt het eerste half jaar sIgE (ImmunCAP Thermo Fisher Scientific, Uppsala, Zweden) en na 1 jaar is een daling te zien in Ara h1, Ara h2 en Ara h3. Deze daling geldt niet voor Ara h8 en Ara h9. Eerder is dit ook gemeten voor de concentratie totaal IgE in het pinda-eiwit in dezelfde studie.¹⁶ Dit is vergelijkbaar met OIT- en SLIT-resultaten.

KOSTENEFFECTIVITEIT

De kosteneffectiviteit is bij deze behandelingen sterk afhankelijk van blijvende tolerantie voor pinda ('sustained unresponsive': SU). Naast de kosten zijn ook een betere kwaliteit van leven en verminderde kans op anafylaxie voor de patiënt van invloed. Dit wordt uitgedrukt in 'Quality Adjusted Life Years' (QALY), waarbij 1 QALY gelijk staat aan 1 gezond jaar bij 1 persoon. Bekend is dat EPIT goedkoper is dan OIT en minder episodes geeft van anafylaxie. EPIT heeft wel een iets lagere QALY (26,932 EPIT versus 26,945 OIT). In een model is berekend dat EPIT en OIT kosteneffectief worden indien respectievelijk 19% en 30% van de behandelde patiënten na 4 jaar nog SU zijn. Dit is nu nog niet het geval.²¹

CONCLUSIE

EPIT vertegenwoordigt een belangrijke aanvulling op het groeiend aantal opties voor het behandelen van voedselallergie en kan mogelijk zelfs levens redden, doordat het een ernstige allergische reactie bij onbedoelde blootstelling helpt vermijden. Meerdere klinische onderzoeken met EPIT zijn afgerond. Hierbij hebben gunstige veiligheids-

profielen en een goede verdraagzaamheid bijgedragen aan een hoge therapietrouw. Veiligheid blijft bij uitstek de drijvende kracht bij behandelingsopties voor pinda-allergie. Vanuit dat oogpunt is EPIT momenteel mogelijk de beste

behandelmethode. Verder onderzoek is nodig naar het vergroten van de klinische doeltreffendheid door behandelduur, concentratie en blootgesteld huidoppervlak te optimaliseren.

REFERENTIES

1. Sampson HA, et al. J Allergy Clin Immunol 2014;134:1016-25.
2. Vetander M, et al. Clin Exp Allergy 2012;42:568-77.
3. Albin S, et al. Immunol Allergy Clin North Am 2015;35:77-100.
4. Wood RA. J Allergy Clin Immunol 2016;137:973-82.
5. Matthews JG, et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2018;121:641-2.
6. Greenhawt M, et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2018;121:575-9.
7. Muraro A, et al. Allergy 2014;69:1008-25.
8. Casale TB, et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2018;7:389-92.
9. Baumert JL, et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2018;6:457-65.
10. Gernez Y, et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2017;5:250-72.
11. Nurmatov U, et al. Allergy 2017;72:1133-47.
12. Brown SJ, et al. J Allergy Clin Immunol 2011;127:661-7.
13. Wang YH. F1000Res 2016;5: pii: F1000 Faculty Rev-2660.
14. Mondoulet L, et al. Int Arch Allergy Immunol 2011;154:299-309.
15. Wang J, et al. Pediatr Allergy Immunol 2018;29:341-9.
16. Sampson HA, et al. JAMA 2017;318:1798-809.
17. Jones SM, et al. J Allergy Clin Immunol 2017;139:1242-52.
18. Babaie D, et al. Int Arch Allergy Immunol 2017;172:89-98.
19. Sampath V, et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2018;120:254-62.
20. Tilles SA, et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2018;121:145-9.
21. Shaker M, et al. JAMA Netw Open 2019;2:e193242.

Bezorg jij onze reizigers een onvergetelijke vakantie?



Wij zijn op zoek naar enthousiaste vrijwillige verpleegkundigen & verzorgenden IG!

Voor meer informatie:

 www.buitenhof.nl/vrijwilligers

 **0182 - 587 055**

De RAGE-receptor, een sleutelmolecuul in de pathofysiologie van obstructieve longziekten

The RAGE receptor, a key molecule in the pathophysiology of obstructive lung diseases

dr. S.D. Pouwels¹, dr. N.H.T. ten Hacken²

SAMENVATTING

De obstructieve longziekten astma en COPD zijn samen goed voor ruim een miljoen patiënten in Nederland. Veel patiënten overlijden aan de gevolgen van een obstructieve longziekte en de medicatiemogelijkheden zijn beperkt. Het is daarom van groot belang dat de onderliggende biologische processen opgehelderd worden, met als doel deze longziekten beter te begrijpen en aangrijpingspunten voor nieuwe behandelingen te ontdekken. In dit overzichtsartikel wordt de rol van de receptor beschreven voor geavanceerde glycatie-eindproducten (RAGE) in astma en COPD. De afgelopen jaren is in verschillende studies aangetoond dat deze receptor een sleutelrol speelt in de pathogenese van obstructieve longziekten. In dit artikel wordt de mogelijkheid onderzocht om RAGE te gebruiken als therapeutisch doelwit of biomarker voor obstructieve longziekten. (NED TIJDSCHR ALLERGIE, ASTMA, KLIN IMMUNOL 2020;20:19-23)

SUMMARY

The obstructive lung diseases asthma and COPD are an important contributor to mortality and morbidity, with over a million patients in the Netherlands alone. Furthermore, treatment options for obstructive lung diseases are limited and mostly aimed at reducing symptoms and improving the quality of life of the patients. This demonstrates the urgent need to fully understand the complete underlying biological processes of these diseases, with the ultimate goal to develop novel treatment options. In this review the role of the receptor for advanced glycation-end products (RAGE) in asthma and COPD is described. Recently, several studies showed the importance of this receptor in the pathophysiology of obstructive lung diseases. In this review, possible exploitations of the RAGE receptor as a novel therapeutic target or biomarker for obstructive lung diseases are investigated.

INLEIDING

Obstructieve longziekten bestaan voornamelijk uit astma en COPD. In Nederland waren er in 2015 meer dan 600.000 patiënten met COPD en daar komen elk jaar

45.000 nieuwe gevallen bij. Jaarlijks overlijden bijna 7.000 mensen aan COPD. Verder zijn er in Nederland ruim 500.000 astmapatiënten. De maatschappelijke en financiële impact van deze ziekten is dan ook groot. De kosten

¹post-doctoraal onderzoeker, afdeling Pathologie en Medische Biologie, ²longarts en onderzoeker, afdeling Longziekten en Tuberculose, beiden UMCG en Groningen Research Institute, Groningen.

Correspondentie graag richten aan: dhr. dr. S.D. Pouwels, tel.: 050 361 31 78, e-mailadres: S.D.Pouwels@umcg.nl of dhr. dr. N.H.T. ten Hacken, e-mailadres: n.h.t.ten.hacken@umcg.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: dit artikel is mede tot stand gekomen door een subsidie van het Longfonds aan de auteurs (6.2.15.044JO).

Trefwoorden: astma, biomarkers, COPD, RAGE.

Keywords: asthma, biomarkers, COPD, RAGE.

ONTVANGEN 5 DECEMBER 2018, GEACCEPTEERD 6 FEBRUARI 2019.

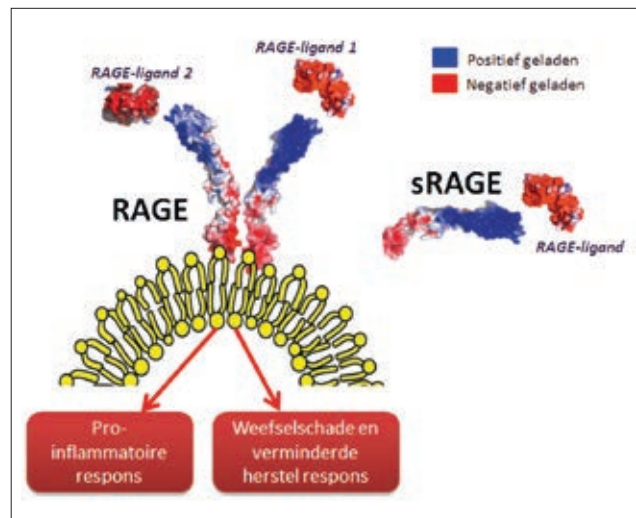
voor astma en COPD zijn binnen de gezondheidszorg samen meer dan 1,5 miljard euro per jaar, wat neerkomt op 1,7% van de totale kosten van de gezondheidszorg. Deze kosten worden voor een groot deel veroorzaakt door de ruim 22.000 ziekenhuisopnames van COPD-patiënten per jaar.

Het belangrijkste kenmerk van een obstructieve longaan-doening is dat een niet-reversibele en progressieve obstructie van de luchtwegen het ademen bemoeilijkt en dit leidt tot ernstige benauwdheid, kortademigheid, hoesten, piepende ademhaling, vermoeidheid en druk op de borst.¹ Deze symptomen worden voornamelijk veroorzaakt door de pathofysiologische aandoeningen chronische bronchitis en emfyseem. Chronische bronchitis is een ontsteking in de bronchiën die gepaard gaat met een verhoogde slijmproductie, verdikking van de wanden van de kleine luchtwegen en infiltratie van immuuncellen. Deze chronische luchtwegontsteking wordt bij COPD-patiënten voornamelijk gekenmerkt door een massale influx van neutrofielen. Een neutrofiel is een type witte bloedcel van het aangeboren immuunsysteem die veel ontstekingsbevorderende stoffen zoals cytokinen en chemokinen uitscheidt. Bij astma migreren veel meer eosinofiele granulocyten naar het longweefsel.² Verder kan chronische ontsteking leiden tot beschadigingen van het longweefsel, emfyseem genaamd. Emfyseem wordt gekenmerkt door weefselaftbraak van de longblaasjes, wat leidt tot minder elasticiteit van de longen en minder gaswisselingsoppervlakte. Er zijn COPD-patiënten die alleen chronische bronchitis of emfyseem hebben, maar het merendeel heeft last van zowel chronische bronchitis als emfyseem.³ Bij astma komt daarentegen zelden emfyseem voor. Tevens zijn er patiënten die zowel last van astma als van COPD hebben, het astma-COPD-overlapsyndroom.⁴

Hoewel al veel bekend is over de onderliggende moleculaire mechanismes bij astma en COPD, is ook nog veel onbekend. De laatste jaren is veel onderzoek verricht dat laat zien dat 1 specifieke receptor erg belangrijk is in de pathofysiologie van zowel astma als COPD, de receptor voor geavanceerde glycatie-eindproducten oftewel RAGE.⁵

DE RAGE-RECEPTOR

De RAGE-receptor is een pro-inflammatoire receptor die behoort tot de immuunglobuline-superfamilie en in het hele lichaam in lage concentraties tot expressie komt. De hoogste RAGE-expressie vindt plaats in de longen; vooral op epitheelcellen van de longblaasjes.⁶ Tevens is aangetoond dat er sprake is van RAGE-expressie op luchtweg-epitheelcellen, gladde spiercellen en luchtwegmacrofagen. RAGE heeft de bijzondere eigenschap dat het vele liganden



FIGUUR 1. RAGE, een multi-ligand en multi-effect receptor.

De RAGE-receptor bevindt zich voornamelijk op het celmembraan van type I-pneumocyten. RAGE heeft de unieke eigenschap dat ondanks dat de gemiddelde lading neutraal is, de uiteindes erg positief geladen zijn. Hierdoor kunnen vele negatief geladen moleculen binden aan RAGE en zo RAGE activeren. Wanneer RAGE geactiveerd wordt, kan dit, afhankelijk van verschillende externe factoren en het gebonden ligand, leiden tot pro-inflammatoire effecten, of effecten op celdeling, celmigratie en de weefselschade-herstel respons. De vrij circulerende vorm van RAGE, sRAGE, kan RAGE liganden binden en daarmee voorkomen dat membraangebonden RAGE geactiveerd wordt. sRAGE komt in lagere hoeveelheden voor in COPD-patiënten en is daardoor een potentieel geschikte biomarker.

kan binden. Dit wordt voornamelijk veroorzaakt door het sterk positief geladen extracellulaire domein, dat fungeert als elektrostatische val voor negatief geladen moleculen (zie *Figuur 1*).⁷ Oorspronkelijk werd RAGE beschreven als receptor voor een geavanceerd glycatie-eindproduct ('advanced glycation end product'; AGE). AGE's zijn moleculen waarvan de suikergroepen irreversibel zijn gemodificeerd. AGE's zouden via voeding voornamelijk als zwart gebraden vlees in het lichaam opgenomen worden en zich met het ouder worden opstapelen. Later is echter gebleken dat AGE's ook worden gevormd door oxidatieve stress. Naast AGE's kunnen ook vele andere moleculen de RAGE-receptor activeren; zoals HMGB1, S100 eiwitten en LL-37.⁸ Ondertussen zijn ongeveer 30 RAGE-liganden bekend en deze lijst groeit nog steeds. Wanneer RAGE geactiveerd wordt, leidt dit tot een pro-inflammatoire respons via verschillende signaleringsroutes zoals NF- κ B, verschillende MAPK's en de NADPH-oxidase-signaleringsroute.⁹ Activatie van de RAGE-receptor zorgt ervoor dat de cel nog meer RAGE tot expressie brengt zodat een nog efficiëntere immuunrespons geïnduceerd wordt.⁷ Te veel activatie van de

RAGE-receptor kan schadelijke effecten hebben. Het lichaam wapent zich hiertegen door de productie van oplosbaar RAGE ('soluble RAGE',s) te verhogen. sRAGE is een vorm van RAGE die vrij in het bloed circuleert. sRAGE vermindert de activiteit van membraangebonden RAGE door activerende liganden weg te vangen en zelf aan RAGE te binden. Hierdoor kan RAGE geen dimeer vormen wat noodzakelijk is voor de activatie. sRAGE kan ontstaan door alternatieve aflezing van het gen dat voor RAGE codeert, een zogenoemde splicevariant die het transmembraandomein mist en daardoor meteen wordt uitgescheiden als sRAGE. Verder zijn de metalloproteasen MMP9 en ADAM10 in staat om RAGE van het celmembraan af te knippen en ook hierbij komt het sRAGE vrij van de cel.⁶

DE ROL VAN RAGE IN DE PATHOGENESE VAN COPD

Bij COPD-patiënten is een significant verhoogde RAGE-expressie gevonden op meerdere celtypen in de longen; onder andere alveolaire en bronchiale epitheelcellen en gladde spiercellen, bij vergelijking met rokende en niet-rokende gezonde vrijwilligers.¹⁰ Tevens is gevonden dat de endogene remmer van RAGE, sRAGE, verlaagd is in het bloed van COPD-patiënten en dat dit nog verder daalt tijdens een exacerbatie.¹¹⁻¹³ Ook zijn hogere concentraties van verschillende RAGE-liganden gevonden bij COPD-patiënten, en deze zijn nog verder verhoogd tijdens COPD-exacerbaties.^{5,14} Samen leidt dit ertoe dat de activatie van RAGE verhoogd is in de longen van COPD-patiënten, wat kan bijdragen aan chronische ontsteking van de luchtwegen. Recent onderzoek heeft laten zien dat RAGE niet alleen kan bijdragen aan ontsteking in de luchtwegen maar ook aan de weefselschade van de longblaasjes.¹⁵ Studies met muismodellen toonden aan dat verhoogde RAGE-expressie in de longen het ontstaan van spontaan emfyseem veroorzaakt bij muizen.¹⁶ Wanneer de expressie van RAGE niet verhoogd, maar juist verlaagd is in de longen, zijn de muizen beschermd tegen emfyseem.¹⁷ Verder hebben genoombrede associatiestudies laten zien dat het gen dat codeert voor RAGE geassocieerd is met een afname van de longfunctie en aanwezigheid van COPD.^{18,19} Deze associatie lijkt grotendeels gestuurd te zijn door 1 variabele positie in het gen. Zo'n variabele positie in het genoom wordt een 'single-nucleotide polymorphism' (SNP) genoemd. Deze specifieke SNP (rs2070600) bevindt zich precies in 1 van de 2 locaties van RAGE die suikergroepen kunnen binden. Bij ongeveer 6% van de bevolking zorgt deze SNP ervoor dat het 82^e aminozuur van RAGE verandert van een glycine in een serine. Dit leidt ertoe dat deze positie veel beter suikergroepen kan binden en daardoor beter ligan-

den bindt. Meerdere studies hebben een sterke associatie gevonden tussen deze SNP en COPD. Hoe deze aminozuurverandering precies bijdraagt aan COPD is echter nog onderwerp van onderzoek. Concluderend groeit het bewijs dat RAGE betrokken is bij de pathofysiologie van COPD gestaag. De laatste jaren is aangetoond dat zowel de RAGE-expressie als de concentratie RAGE-liganden verhoogd is bij COPD-patiënten, terwijl de hoeveelheid sRAGE verlaagd is. Verder is het gen dat codeert voor RAGE in meerdere studies geïdentificeerd als gevoeligheidsgeen voor COPD. Deze studies wekken de suggestie dat er een belangrijke therapeutische potentie schuilt in het remmen van RAGE-activiteit bij COPD-patiënten. Dit kan geschieden door RAGE-liganden te blokkeren, door RAGE zelf te blokkeren of door onderdelen van de signaleringsroutes te blokkeren. Een recente studie heeft laten zien dat het blokkeren van de RAGE-receptor met de specifieke chemische remmer FPS-ZM1 luchtwegontsteking en emfyseem vermindert in met elastase of sigarettenrook behandelde muizen.²⁰ Toekomstige onderzoeken zullen moeten uitwijzen of het blokkeren van RAGE klinisch toepasbaar is bij COPD-patiënten en of het blokkeren van specifiekere onderdelen van de RAGE-signaleringsroute betere resultaten boekt.

DE ROL VAN RAGE BIJ DE PATHOGENESE VAN ASTMA

De rol van RAGE bij astma is minder goed onderzocht dan de rol van RAGE bij COPD. Desalniettemin lijkt recent onderzoek uit te wijzen dat RAGE ook een belangrijke rol speelt binnen de pathofysiologie van astma. Van verschillende RAGE-liganden, zoals HMGB1 en S100A12, zijn verhoogde concentraties gevonden in het sputum van astmapatiënten.^{21,22} Van de RAGE-ligand HMGB1 is aangetoond dat verhoogde concentraties leiden tot het aantrekken van eosinofielen naar de longen en dat een positieve correlatie bestaat met de belangrijke astmamediatoren TNF- α , IL-5 en IL-13.²³ Tevens zijn concentraties van sRAGE verlaagd bij astmapatiënten en correleren deze concentraties met de ernst van de ziekte.²⁴ Verder zijn verschillende onderzoeken verricht met muizen die geen RAGE tot expressie brengen. Deze zogenoemde RAGE-knock-outmuizen zijn beschermd tegen zowel huisstofmijt als ovalbumine-geïnduceerde astmaverschijnselen.²⁵ Deze RAGE-knock-outmuizen hebben geen influx van eosinofielen naar de longen, geen goblet-cel hyperplasie en ze vertonen een normale reactie op metacholine. Bij bestudering van het cytokineprofiel in de longvloeistof vond men dat de concentraties van IL-5 en IL-13 niet verhoogd waren in RAGE-knock-outmuizen na de inductie

van astma en wel in de normale 'wild-type'-muizen. De IL-4-concentratie was verhoogd in zowel de knock-out en wild-typemuizen. Dit duidt erop dat RAGE effect heeft op de specifieke ILC2-cellen die belangrijk zijn voor de productie van IL-5 en IL-13.²⁶ Ondanks dat de hoogste expressie van RAGE in alveolaire epitheelcellen wordt gevonden en het feit dat deze cellen over het algemeen niet aangedaan zijn bij astmapatiënten, lijkt het erop dat RAGE-signalering een belangrijke rol speelt in de pathofysiologie van astma. Dit komt mogelijk door cellen met een lagere RAGE-expressie die wel aangedaan zijn bij astma. Dit zijn bijvoorbeeld bronchiale epitheelcellen of door de verlaagde sRAGE-concentraties in het bloed.

SRAGE ALS BIOMARKER VOOR OBSTRUCTIEVE LONGZIEKTEN

Biomarkers zijn bepalingen die in het lichaam of uit lichaamsmateriaal verkregen kunnen worden en een voorspellende functie hebben. Een biomarker kan bijvoorbeeld de kans op inductie of progressie van een ziekte voorspellen. Obstructieve longziekten zijn erg heterogeen, met veel verschillende aandoeningen die tot een vergelijkbaar ziektebeeld leiden. Deze verschillende fenotypes van obstructieve longziekten kunnen ook andere medicatie vereisen. Daarom is het noodzakelijk om, naast biomarkers die de inductie en progressie van obstructieve longziekten voorspellen, ook biomarkers te identificeren die differentiëren tussen de verschillende fenotypes. Deze biomarkers kunnen in de toekomst gebruikt worden om tot gepersonaliseerde medicatie te komen. Momenteel is de hoeveelheid beschikbare biomarkers voor obstructieve longziekten beperkt en hebben deze een gelimiteerde functionaliteit. Voor astma wordt vooral gebruik gemaakt van de hoeveelheid eosinofielen in het bloed of sputum, de hoeveelheid uitgedemde NO en in de toekomst mogelijk bloedwaarden van periostine en IgE.²⁷ Door de heterogeniteit van COPD is het lastig goede biomarkers te ontwikkelen. Momenteel wordt vooral gebruik gemaakt van longfunctietesten. Deze zijn belastend voor de patiënt wegens hun invasieve karakter en hebben een beperkte voorspellende waarde. Het gebruik van simpele bloedwaarden als biomarker voor COPD is dus wenselijk.

De afgelopen jaren is in verschillende studies gezocht naar biomarkers voor COPD.^{28,29} Steeds kwam sRAGE als een van de meest veelbelovende biomarkers uit de studie. De concentratie sRAGE ligt lager bij mensen met een obstructieve longaandoening dan bij gezonde vrijwilligers. Dit geldt zowel voor de lokale concentraties in bijvoorbeeld sputum als voor de systemische concentraties in serum. In 2016 is aangetoond dat de sRAGE-concentratie in het

plasma van COPD-patiënten lager is dan bij gezonde vrijwilligers (zowel ouder als jonger dan 45 jaar) en dat deze concentratie steeds lager wordt naarmate de ernst van COPD toeneemt.¹¹ De verschillen in sRAGE tussen zieke en gezonde individuen kunnen mogelijk worden benut als biomarker.

Behalve dat de concentraties van sRAGE lager liggen bij COPD-patiënten in vergelijking met gezonde vrijwilligers zijn er ook verschillende studies geweest die correlaties aantoonde tussen sRAGE-serumwaardes en verschillende aspecten van de ziekte. Zo is een associatie aangetoond met neutrofiele luchtwegontsteking, mate van herstel na een exacerbatie, afname in longfunctie en ernst van emfyseem.^{12,30-34} Vooral de correlatie met emfyseem is sterk. Hierbij zijn sterke associaties gevonden tussen serum-sRAGE en de koolstofmonoxide (CO)-diffusiecapaciteit, de dichtheid van het longweefsel gemeten als de waarde waar 15% van de voxels in een CT scan een lage dichtheid heeft (PD15), een verandering in de PD15 over tijd en de fractie van de long die minder dan -950 Hounsfield Units (HU) heeft.^{32,35,36}

Het grootste probleem met het gebruik van serum-sRAGE als biomarker voor obstructieve longziekten is dat de metingen weinig onderscheidend zijn met veel overlap tussen de waarden gemeten bij gezonde vrijwilligers en zieke individuen. Een mogelijke oorzaak hiervan is de gebruikte meetmethode voor sRAGE. Alle grote studies naar sRAGE zijn verricht met 1 van de 2 beschikbare ELISA-kits van hetzelfde bedrijf. Deze ELISA-kits zijn relatief goedkoop en makkelijk te gebruiken, maar hebben een geringe selectiviteit en reproduceerbaarheid. De technische variatie die ontstaat door het gebruik van deze techniek is dus groot, wat het discriminatieve vermogen van serum-sRAGE als biomarker vermindert. Daarom is recentelijk een nieuwe techniek ontwikkeld waarbij anti-lichaam-gemedieerde immuunaffiniteit via '96-wells'-platen gekoppeld wordt aan vloeistofchromatografie met massaspectrometrie (IPE-LC-MS).³⁷ Deze nieuwe meetmethode voor serum-sRAGE is volledig gevalideerd volgens richtlijnen van de Europese en Amerikaanse geneesmiddelenbureaus (EMA en FDA) en veel selectiever en reproduceerbaarder dan de tot nu toe gebruikte ELISA-kits. Gebruikmakend van deze techniek is aangetoond dat het roken van 3 sigaretten binnen 1 uur belangrijke gevolgen heeft voor de gemeten serum-sRAGE waarden.³⁸ Binnen een uur na het roken nemen deze waarden af tot wel 50% en dit houdt aan tot ten minste 48 uur na het roken van de 3 sigaretten. Aangezien dit is aangetoond bij jonge, onervaren rokers is het mogelijk dat deze effecten minder sterk zijn bij oudere personen die zwaar roken. Dit dient onderzocht te worden

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 RAGE is een sleutelmolecuul in de pathogenese van zowel astma als COPD**
- 2 Het remmen van RAGE-activiteit zou mogelijk gebruikt kunnen worden als nieuw therapeutisch doelwit**
- 3 De circulerende concentraties van sRAGE kunnen mogelijk gebruikt worden als biomarker voor obstructieve longziekten**

in toekomstige studies. Deze studie laat wel zien dat het van evident belang is om het rookgedrag in de uren tot dagen voorafgaand aan de bloedafgifte goed te monitoren of te controleren. Dit zal de bruikbaarheid van serum-sRAGE als biomarker voor COPD waarschijnlijk ten goede komen. Momenteel zijn onderzoekers bezig om met de nieuwe meetmethode de biomarkerfunctie van serum-sRAGE te testen in grote longitudinale cohorten. Deze en andere studies zullen moeten uitwijzen of serum-sRAGE in de kliniek te gebruiken valt als biomarker voor obstructieve longziekten.

CONCLUSIE

In de afgelopen jaren neemt het bewijs toe dat de RAGE-signaleringsroute belangrijk is in de pathofysiologie van obstructieve longziekten. Meerdere RAGE-liganden komen lokaal en systemisch verhoogd voor in mensen met een obstructieve longziekte, terwijl de concentratie sRAGE juist verlaagd is. Verder is de expressie van RAGE verhoogd in het longweefsel van COPD-patiënten en vonden diverse genomwijde associatiestudies een associatie tussen afname in longfunctie, het ontwikkelen van COPD, en het RAGE-gen. Muizen waarbij RAGE helemaal niet tot expressie komt, zijn beschermd tegen het ontwikkelen van emfyseem na blootstelling aan sigarettenrook en elastase, en tegen astma na blootstelling aan huisstofmijt of ovalbumine. Muizen met een verhoogde RAGE-expressie ontwikkelen juist spontaan emfyseem. Deze veranderingen in de RAGE-signaleringsroute bij patiënten met obstructieve longziekten vormen mogelijk een aantrekkelijk nieuw doelwit voor medicijnen. Dit wordt momenteel onderzocht in verschillende preklinische studies. Verder kunnen de lagere serum-sRAGE-waarden in de toekomst mogelijk gebruikt worden als biomarker voor de vroegtijdige detectie of progressie van obstructieve longziekten.

REFERENTIES

1. Tudor RM, et al. J Clin Invest 2012;122:2749-55.
2. Barnes PJ, et al. Eur Respir J Off J Eur Soc Clin Respir Physiol 2003;22:672-88.
3. Balkissoon R. Chronic Obstr Pulm Dis 2018;5:72-80.
4. Postma DS, et al. N Engl J Med 2015;373:1241-9.
5. Pouwels SD, et al. Mucosal Immunol 2014;7:215-26.
6. Sukkar MB, et al. Br J Pharmacol 2012;167:1161-76.
7. Kierdorf K, et al. J Leukoc Biol 2013;94:55-68.
8. Fritz G. Trends Biochem Sci 2011;36:625-32.
9. Shekhtman A, et al. Expert Rev Proteomics 2017;14:147-156.
10. Ferhani N, et al. Am J Respir Crit Care Med 2010;181:917-27.
11. Hoonhorst SJ, et al. Respir Res 2016;17:46.
12. Iwamoto H, et al. BMC Pulm Med 2014;14:68.
13. Gopal P, et al. Respir Res 2014;15:24.
14. Pouwels SD, et al. Eur Respir J 2015;45:1482-5.
15. Wolf L, et al. PLoS One 2017;12:e0180092.
16. Stogsdill MP, et al. Am J Respir Cell Mol Biol 2013;49:128-34.
17. Waseda K. Am J Respir Cell Mol Biol 2015;52:482-91.
18. Repapi E, et al. Nat Genet 2010;42:36-44.
19. Castaldi PJ, et al. Am J Respir Cell Mol Biol 2011;45:1147-53.
20. Lee H. FASEB J 2017;31:2076-2089.
21. Watanabe T. Respir Med 2011;105:519-25.
22. Yang Z. J Allergy Clin Immunol 2007;119:106-14.
23. Shim E-J. Clin Exp Allergy 2012;42:958-65.
24. El-Seify MY. Clin Lab 2014;60:957-62.
25. Milutinovic PS. Am J Pathol 2012;181:1215-25.
26. Oczypok EA. Paediatr Respir Rev 2017;23:40-49.
27. Brightling CE. Allergy asthma Proc 2016;37:432-438.
28. Zemans RL, et al. Respir Res 2017;18:117.
29. Shaw JG, et al. J Thorac Dis 2014;6:1532-47.
30. Sukkar MB, et al. Eur Respir J 2012;39:721-9.
31. Smith DJ, et al. Eur Respir J 2011;37:516-22.
32. Cheng DT, et al. Am J Respir Crit Care Med 2013;188:948-57.
33. Miniati M, et al. Respir Res 2011;12:37.
34. Carolan BJ, et al. Respir Res 2014;15:127.
35. Cockayne DA. PLoS One 2012;7:e38629.
36. Coxson HO, et al. Lancet Respir Med 2013;1:129-36.
37. Klont F, et al. Talanta 2018;182:414-421.
38. Pouwels SD, et al. Am J Respir Crit Care Med 2018; 198:1456-8.

Gas geven of remmen? Immuunmonitoring als basis voor immuuntherapie

Accelerate or slow down? Immune monitoring as a basis for immune therapy

dr. D. Hamann¹, dr. J.G.M.C. Damoiseaux², prof. dr. A.W. Langerak³, dr. E.G. van Lochem⁴, dr. H.G. Otten¹

SAMENVATTING

Immuuntherapie wordt steeds meer toegepast bij de behandeling van hematologische maligniteiten en solide tumoren en ook bij de behandeling van auto-immuunziekten. Immuuntherapie met monoklonale antistoffen is erop gericht het immuunsysteem te versterken of juist af te remmen. Beide aspecten van immuuntherapie werden besproken tijdens het eerste symposium van het College van Medisch Immunologen op 12 juni 2019. Gedurende het symposium stonden monoklonale antistoffen tegen B-cellen (rituximab, gericht tegen het CD20-antigeen), plasmacellen (daratumumab, gericht tegen het CD38-antigeen) en T-cellen (met name pembrolizumab en ipilimumab, gericht tegen respectievelijk PD-1 en CTLA4) model voor successen en uitdagingen van immuuntherapie met monoklonale antistoffen. Daarnaast werd stilgestaan bij nieuwe aspecten van de ontwikkeling van therapeutische antistoffen vanuit de industrie.

(NED TIJDSCHR ALLERGIE, ASTMA, KLIN IMMUNOL 2020;20:24-28)

SUMMARY

Increasing numbers of patients with hematological malignancies, solid tumors and also autoimmune diseases are being treated with immune therapy. Immune therapy with monoclonal antibodies (mAb) aims at strengthening the immune system or, on the contrary, at inhibiting immune functions. Both aspects were discussed at the first Symposium of the College of Medical Immunologists on June 12th 2019. MAb targeting B cells (rituximab, directed against the CD20 antigen), plasma cells (daratumumab, directed against the CD38 antigen) and T cells (in particular pembrolizumab and ipilimumab, directed against PD-1 and CTLA4, respectively) were discussed as models for successes and challenges of immune therapy with mAb. Additionally, new aspects of the development of therapeutic mAb were presented.

¹laboratoriumspecialist Medische Immunologie, Centrum voor Translationele Immunologie, UMC Utrecht, Utrecht, ²laboratoriumspecialist Medische Immunologie, Centraal Diagnostisch Laboratorium, Maastricht UMC+, Maastricht, ³laboratoriumspecialist Medische Immunologie, Laboratorium Medische Immunologie, Afdeling Immunologie, Erasmus MC, Rotterdam, ⁴laboratoriumspecialist Medische Immunologie, Laboratorium Medische Microbiologie en Immunologie, Rijnstate Ziekenhuis, Arnhem.

Correspondentie graag richten aan: mw. dr. Hamann, UMC Utrecht, Centrum voor Translationele Immunologie, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht, tel.: 088 755 65 73, e-mailadres: d.wenzlau@umcutrecht.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: B-celtherapie, biologicals, checkpointremming, immuunmonitoring, immuuntherapie.

Keywords: B-cell therapy, biologics, checkpoint inhibition, immune monitoring, immune therapy.

ONTVANGEN 20 SEPTEMBER 2019, GEACCEPTEERD 19 NOVEMBER 2019.

INLEIDING

‘Gas geven of remmen?’ was de hoofdtitel van het eerste symposium van het College van Medisch Immunologen dat gehouden werd op 12 juni 2019 in Veenendaal. Die titel was gekozen als metafoor voor de delicate balans tussen activatie en inhibitie van het afweersysteem bij immuuntherapie met monoklonale antistoffen (mAb), ofwel biologicals. Prof. dr. Irma Joosten (Radboudumc, laboratoriumspecialist Medische Immunologie) memoreerde zowel de recente Nobelprijs (2018) van immunologen Tasuku Honjo en James Allison, die de basis legden voor immuuntherapie met zogenoemde checkpointremmers, als de Nobelprijs (1984) van immunologen Niels Jerne, Georges Köhler en César Millstein voor hun werk dat de basis vormde voor de ontwikkeling van mAb. Zij schetste vervolgens het belang van ‘precision medicine’ waarbij laboratoriumspecialisten in het algemeen en laboratoriumspecialisten Medische Immunologie in het bijzonder een cruciale rol kunnen vervullen bij het identificeren van de patiënten bij wie doelgerichte immuuntherapie succesvol kan zijn (immuunprofileren) en in het volgen van dergelijke patiënten om de effecten op het immuunsysteem te evalueren (immuunmonitoring).

RITUXIMAB EN AUTO-IMMUUNZIEKTEN

Rituximab wordt onder andere succesvol toegepast bij ANCA-geassocieerde vasculitiden (AAV).¹ Behandeling wordt voornamelijk ingezet wanneer contra-indicaties bestaan voor behandeling met de standaardtherapie (cyclofosfamide en prednison). Dr. Pieter van Paassen (Maastricht UMC+, internist-klinisch immunoloog/nefroloog) illustreerde dit aan de hand van casussen. Een jonge vrouw van 15 jaar met een nefritis en aanwezigheid van anti-GBM- en anti-MPO-antistoffen kwam in verband met eventuele toekomstige fertiliteitsproblemen niet in aanmerking voor standaardtherapie. Ze werd behandeld met cyclofosfamide (kortstondig), corticosteroiden, plasmaferese en rituximab waarna ze in remissie kwam en de autoantistoffen verdwenen. Bij een andere patiënt (vrouw, 72 jaar) bleef sprake van ziekteactiviteit, maar ook van ernstige infecties. Bij een ernstig volgend recidief is derhalve gekozen voor een behandeling met intraveneus immuunglobuline (IVIG), corticosteroiden en rituximab. De derde AAV-patiënt (man, 52 jaar) werd bij een derde recidief behandeld met rituximab voor remissie-inductie en onderhoudstherapie. Dit was succesvol, maar het aantal B-cellen herstelde niet. De patiënt ontwikkelde een hepatitis E-virus-geïnduceerde levercirrose, die gemist werd omdat de hepatitis E-serologie door rituximab-behandeling fout-negatief was (destijds is geen hepatitis E-PCR-diagnostiek

gedaan). Deze casussen illustreren dat therapiekeuze patiëntafhankelijk is en serologie onbetrouwbaar wordt wanneer de antistofproductie door B-celdepletie wordt onderdrukt.

Bij B-celdepletietherapie, zoals rituximab, ligt het voor de hand om het aantal B-cellen te monitoren. Dr. Jan Damoiseaux (Maastricht UMC+, laboratoriumspecialist Medische Immunologie) gaf aan dat dit vooral relevant is indien het gewenste klinische effect niet bereikt wordt. Indien B-cellen afwezig zijn, is rituximab mogelijk niet de juiste therapie; indien de B-cellen wel aantoonbaar zijn, zijn er mogelijk neutraliserende antistoffen tegen rituximab aangemaakt. Voor het monitoren van B-celherstel is het belangrijk om niet alleen naar CD19⁺-B-cellen te kijken, maar ook subpopulaties van de B-cellen te identificeren. Een celfenotype van CD19⁺IgD⁺CD27⁺⁺CD38⁺⁺ duidt op circulerende CD20-negatieve plasmablasten die niet gevoelig zijn voor rituximab; een celfenotype van CD19⁺IgD⁺CD27⁻CD38⁺⁺ duidt op daadwerkelijk herstel met transitionele B-cellen uit het beenmerg. Hoewel algemeen wordt aangenomen dat B-celherstel na ongeveer 6 maanden aanvangt, blijkt dit bij AAV veel langer te duren.² De langdurige afwezigheid van B-cellen resulteert bij deze patiënten veelvuldig in hypogammaglobulinemie.^{2,3} Hoewel de ervaring leert dat B-celdepletie bij auto-immuunziekten in het algemeen niet leidt tot een hogere frequentie van infecties, moet de tijd nog leren of dit ook geldt voor langdurige B-celdepletie en hypogammaglobulinemie bij AAV. Aangezien CD20 als target van rituximab niet op plasmablasten en plasmacellen tot expressie komt, dient de effectiviteit van rituximab niet gezocht te worden in het verhinderen van autoantistofproductie. In de pathogenese van veel auto-immuunziekten spelen CD20⁺-B-cellen echter ook een rol bij het aansturen van de T-celresponsen. Uit een kleine studie van het Maastricht UMC+ blijkt dat bij AAV ook een sterke verlaging optreedt van het aantal circulerende naïeve CD4⁺-T-cellen. Bij immuunmonitoring voor eventuele infectieuze complicaties van rituximab dient daarom ook het T-celcompartiment meegewogen te worden.

DARATUMUMAB EN PLASMACELENZIEKTEN

Prof. dr. Monique Minnema (UMC Utrecht, internist-hematoloog) liet zien dat daratumumab, een mAb gericht tegen CD38, naast de behandeling van recidiverend en refractair multipel myeloom (MM) ook goed werkt in combinatietherapie met zowel eerste- als tweedelijnsbehandeling.⁴ Daratumumab induceert celdood van plasmacellen via diverse mechanismen: complementafhankelijke celdood, antistofafhankelijke celgedmedieerde celdood of

apoptose. Ook heeft het immuunmodulerende effecten op de micro-omgeving (met name T-cellen). Aangezien CD38 ook tot expressie komt in diverse organen, kan sprake zijn van bijwerkingen, met name in de bronchi. Een heel bijzondere ‘bijwerking’ werd gezien bij een MM-patiënt die ook een allergie had. Met het gebruik van daratumumab verminderde de allergie, wat illustreert dat daratumumab ook het aantal niet-maligne plasmacellen doet afnemen.⁵ Behandeling met daratumumab heeft ook effect op laboratoriumdiagnostiek, zoals dr. Hans Jacobs (Radboudumc, laboratoriumspecialist Medische Immunologie) liet zien. Plasma van met daratumumab behandelde patiënten blijkt multi-reactief te zijn. Dit leidt tot een positieve kruisproef (indirecte antiglobulinetest) rondom transfusie. Verder kan expressie van het CD38-antigeen verloren gaan door de therapie of kan het afgeschermd worden doordat het epitoom is bezet door daratumumab, wat monitoring bemoeilijkt. De hoge serumconcentratie van daratumumab kan de interpretatie van M-proteïne-diagnostiek bemoeilijken, wanneer sprake is van comigratie van daratumumab (IgG-kappa-mAb) bij een MM-patiënt met een M-proteïne van het type IgG-kappa die goed op behandeling reageert. De oplossing ligt in het gebruik van een mAb tegen daratumumab. Dit zorgt namelijk voor een verschuiving in het elektroforesepatroon (zogenoeten DIRA-assay) waardoor daratumumab te onderscheiden is van een eventuele achterblijvende M-component.⁶ Behandeling met andere biologicals lijkt geen verstoring te veroorzaken. Het bij de patiënt aanwezige M-proteïne zelf kan ook van invloed zijn op de dalspiegels van daratumumab. Bij een MM-patiënt met een hoog IgG M-proteïne kan de neonatale Fc-receptor (FcRn) verzadigd raken, waardoor er minder IgG tegen afbraak beschermd wordt via de FcRn en de dalspiegels van daratumumab 40-50% lager liggen dan bij een IgA M-proteïne.⁷ Tot slot wordt het door verbeterde therapie in toenemende mate belangrijk om minimale restziekte te kunnen meten. Momenteel wordt gekeken of analyse in het bloed van het variabele domein (‘clonotype’) van het M-proteïne via massaspectrometrie mogelijk leidt tot een simpele en toch gevoelige monitoring van MM-patiënten.⁸

CHECKPOINTREMMING

Prof. dr. Linde Meyaard (UMC Utrecht, immunoloog) schetste hoe belangrijk checkpointreceptoren zijn voor de regulatie van de immuunrespons. Ze helpen tolerantie op te wekken en dragen bij aan het verminderen van weefselschade als gevolg van een immuunrespons. Op basis van hun kenmerkende intracellulaire ‘immune receptor tyrosine-based inhibition motif’ (ITIM) zijn circa

300 potentiële checkpointreceptoren geïdentificeerd in het menselijk genoom, waarvan tot nu toe zo’n 60 daadwerkelijk op eiwitniveau zijn gekarakteriseerd.⁹ Linde Meyaard en haar groep denken dat er 2 categorieën van remmende checkpointreceptoren zijn: receptoren die een negatief feedbacksignaal geven en receptoren die de activatiedrempel verhogen. De eerste groep wordt actief nadat een cel is geactiveerd en zorgt voor het uitdoven van de respons. Dit proces heeft tijd nodig. De tweede groep receptoren is al actief in een rustende cel. Activatie van de cel zet pas door wanneer het activerende signaal sterker is dan het remmende signaal of wanneer het remmende signaal wegvalt. Dit gebeurt bijvoorbeeld als de ligand voor de remmende receptor niet aanwezig is in een bepaalde omgeving. De tweede categorie komt voor bij zeer snelle of bij alles-of-niets-responsen. Het denken in deze lijn kan helpen bij het kiezen van het juiste doelwit voor immuuntherapie. De 2 bekendste checkpointreceptoren zijn PD-1 en CTLA4, omdat zij een doelwit zijn voor immuuntherapie bij verschillende vormen van kanker. Alhoewel de therapieën een doorbraak zijn in het behandelen van kanker, slaan zij niet bij alle patiënten aan en treden er bijwerkingen op in de vorm van auto-immuunreacties.¹⁰ Deze bijwerkingen laten zien dat checkpointreceptoren ook een rol spelen bij het tegengaan van auto-immuniteit en kunnen ons leren wat de rol van de betreffende receptoren is bij de pathogenese van auto-immuunziekten.¹¹ Waar in immuuntherapie bij kanker de checkpointreceptor wordt geremd, waardoor cellen makkelijker geactiveerd kunnen raken, kan juist het versterken van de remmende werking van de receptor helpen bij het behandelen van auto-immuunziekten. Dr. Sofie Wilgenhof (Antoni van Leeuwenhoek, internist-oncoloog) gaf een overzicht van het toepassen van checkpointremming bij kanker. Tot 2010 kende het stadium IV (uitgezaaid) melanoom een 5-jaarsoverleving van minder dan 5% en leidde geen enkele behandeling in een gerandomiseerde studie tot verbeterde overleving. Met de introductie van ipilimumab (anti-CTLA-4) steeg de mediane overleving van 6 naar 10 maanden en de 3-jaarsoverleving naar 21%.¹² In sommige gevallen worden atypische tumorresponsen gezien. In plaats van een duidelijke regressie van de metastasen wordt soms ook een stabiele ziekte met langzame afname van het tumorvolume waargenomen, dan wel een respons (afname) volgend op een initiële toename van laesies, of een respons na het verschijnen van nieuwe metastases.¹³ Deze pseudo-progressie is mogelijk toe te schrijven aan het feit dat het immuunsysteem tijd nodig heeft om te responderen. Nivolumab en pembrolizumab (beiden anti-PD1) worden met wisselend

succes ook bij verschillende andere kankertypen dan melanoom gebruikt. Hoewel het therapeutische succes van checkpointremmers groot is en de toepassing steeds breder wordt, zijn er ook (ernstige) bijwerkingen. Deze zijn veelal gebaseerd op auto-immuunreacties, zoals huidontsteking, colitis, leverontsteking, hypofysitis en thyreoiditis.¹⁰ Een combinatietherapie met ipilimumab en nivolumab geeft een hogere responskans en een betere overleving dan behandeling met ipilimumab alleen, maar bijwerkingen treden sneller en frequenter op.¹⁴ De onderliggende immunologische mechanismen die een rol spelen bij deze bijwerkingen zijn nog grotendeels onbegrepen. Mogelijk spelen autoreactieve T-cellen of autoantistoffen, en ook pro-inflammatoire cytokinen geproduceerd door geactiveerde T-cellen hierbij een rol.¹⁰ Het tijdig herkennen en behandelen (staken immunotherapie en geven van immuunsuppressie) van zulke bijwerkingen is essentieel.¹⁵ Bij sommige patiënten die al een auto-immuunziekte hebben, kan toch behandeling met monotherapie met een checkpointremmer (anti-PD-1) gegeven worden, waarbij het risico op bijwerkingen wel iets hoger is.¹⁶

Dr. Stefan Nierkens (UMC Utrecht, laboratoriumspecialist Medische Immunologie) schetste de noodzaak om biomarkers te identificeren om therapierespons te voorspellen, waarbij het micromilieu van de tumor, de bestaande (anti-tumor)immuniteit en het tumorinfiltraat belangrijke parameters zijn.¹⁷ Een tumor met een hoog aantal tumorinfiltrerende lymfocyten (TIL's) reageert in het algemeen beter op checkpointremming dan een tumor waarbij de lymfocyten slechts de tumor omringen of waar lymfocyten geheel afwezig zijn. Door TIL's uit de tumor te isoleren, te sorteren en in vitro te stimuleren, kan op 'single cell'-niveau naar het cytokineprofiel worden gekeken. TIL's van niet-responderende melanoompatiënten (anti-PD1-therapie) produceren weinig tot geen cytokinen terwijl TIL's van responders juist veel pro-inflammatoire cytokinen produceren.¹⁸ Multiplexanalyse van eiwitexpressie voor en na therapie en bij responders versus non-responders is een andere veelbelovende aanpak voor het vinden van biomarkers.¹⁹ Tot nu toe wordt in het kader van bijwerkingen vooral in het bloed gezocht naar traditionele markers voor weefseldestructie of ontsteking zoals leukocyten, lymfocyten, creatinine, leverenzymen, creatinine-kinase en endocriene markers. Verhoogd C-reactief proteïne of eosinofilie duidt op bijwerkingen.^{20,21}

NIEUWE ONTWIKKELINGEN IN DE INDUSTRIE

Dr. Rogier Press (MSD, apotheker) schetste een drietal uitdagingen bij het geneesmiddelenonderzoek aan de hand van immuuntherapie in de vorm van checkpointremming. De snelheid van klinisch onderzoek is belangrijk bij de ontwikkeling van een geneesmiddel. In een nieuwe versnelde aanpak van fase I-studies worden relatief veel patiënten geïncludeerd en meerdere onderzoeksvragen tegelijk gesteld. Daarbij krijgt het vinden van de juiste dosis een andere aanpak, waarin computermodellen een steeds belangrijkere rol spelen. Veel nadruk ligt op het identificeren van de juiste patiënt. Dit gebeurt vroeg in het traject van geneesmiddelontwikkeling door het identificeren van een biomarker die klinisch en prospectief gevalideerd is en via registratie en CE-markering uiteindelijk zijn ingang vindt in de routinelaboratoriumdiagnostiek. Tot slot is de complexiteit van het opschalen van mAb-productie van hoeveelheden voor klinisch onderzoek naar wereldwijde toepassing besproken.

Dr. Simone de Haij (Genmab, onderzoeker) liet zien op welke wijze de effectiviteit verbeterd kan worden van de huidige, veelal ongemodificeerde klassieke IgG-moleculen, die therapeutisch worden gebruikt. Een voorbeeld is het maken van bispecifieke antistoffen op basis van Genmabs eigen 'proprietary' DuoBody® technologie.^{22,23} Een DuoBody-molecuul, gericht tegen enerzijds PD-L1 en anderzijds 4-1BB (DuoBody®-PD-L1x4-1BB), wordt momenteel in samenwerking met BioNTech getest in klinische studies om de veiligheid en werkzaamheid voor de behandeling van solide tumoren te testen. Allereerst wordt door de binding van het DuoBody-molecuul aan PD-L1 een rem van het immuunsysteem geblokkeerd. De gelijktijdige binding aan PD-L1 en 4-1BB geeft een sterk activerend signaal en resulteert in T-celactivatie via de intracellulaire 4-1BB-signaalcascade. Om het risico op bijwerkingen te verlagen, is de Fc-staart van dit DuoBody-molecuul zodanig aangepast dat geen binding aan Fc-receptoren en complementfactoren mogelijk is. Parallelle ontwikkeling en beschikbaarheid van functionele (bio)assays levert belangrijke informatie en is onmisbaar voor het naar de klinische praktijk brengen van nieuwe therapeutische antistoffen.

CONCLUSIE

In de afgelopen jaren is veel progressie geboekt in het veld van immuuntherapie. De uitdagingen waarvoor klinici en laboratoriumexperiment de komende jaren staan, betreffen vooral stratificatie en voorspelling van het succes van de diverse vormen van immuuntherapie, het tijdig herken-

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Behandeling met immuuntherapie is zeer succesvol, maar werkt slechts bij een deel van de patiënten.
- 2 Het is nog niet mogelijk om op basis van individuele kenmerken van patiënten een bepaalde vorm van immuuntherapie te kiezen of om te voorspellen welke patiënten baat hebben bij immuuntherapie.
- 3 Samenwerking tussen klinici en laboratoriumspecialisten is cruciaal bij het ontwikkelen van gestandaardiseerde protocollen voor het voorspellen van respons op immuuntherapie en het monitoren van effectiviteit en bijwerkingen van immuuntherapie.
- 4 De beschikbaarheid van (functionele) bioassays en breed implementeerbare biomarkers is essentieel voor succesvolle ontwikkeling van nieuwe monoklonale therapeutica.

nen van bijwerkingen, en vervolgens de implementatie van die kennis in de diagnostiek binnen het werkveld van de medische immunologie. Daarnaast is het belangrijk om binnen Nederland de manier van immuunmonitoring te harmoniseren, of liever nog te standaardiseren, voor ieder

type immuuntherapie. Consortia zoals EuroFlow en/of Target to B! kunnen hier een rol bij spelen. De interactie tussen kliniek en laboratorium vormt hierbij een belangrijke basis. Deze zal de komende jaren daarom verder uitgebouwd moeten worden.

REFERENTIES

1. Pagnoux C, et al. Expert Rev Clin Immunol 2019;15:939-49.
2. Thiel J, et al. Arthritis Res Ther 2017;19:101.
3. Gerlag DM, et al. Ann Rheum Dis 2019;78:179-85.
4. Lokhorst, et al. N Engl J Med 2015;373:1207-19.
5. Blankstijn MA, et al. J Allergy Clin Immunol 2017;139:1677-8.e3.
6. van de Donk NW, et al. Clin Chem Lab Med 2016;54:1105-9.
7. Jacobs JFM, et al. Clin Pharmacol Ther 2017;102:903-4.
8. Moore LM, et al. Clin Chim Acta 2019;492:91-4.
9. Daeron M, et al. Immunol Rev 2008;224:11-43.
10. Postow MA, et al. N Engl J Med 2018;378:158-68.
11. van der Vlist M, et al. Nat Rev Rheumatol 2016;12:593-604.
12. Hodi FS, et al. N Engl J Med 2010;363:711-23.
13. Hodi FS, et al. J Clin Oncol 2016;34:1510-7.
14. Boutros C, et al. Nat Rev Clin Oncol 2016;13:473-86.
15. Haanen J, et al. Ann Oncol 2017;28:iv119-iv42.
16. Menzies AM, et al. Ann Oncol 2017;28:368-76.
17. Binnewies M, et al. Nat Med 2018;24:541-50.
18. Mackay S, et al. J Clin Oncol 2017;35:abstract 49.
19. Mehta A, et al. Journal Clinical Oncology 2019;37.
20. Abolhassani AR, et al. J Cancer Res Clin Oncol 2019;145:2625-31.
21. Verheijden R, et al. Ann of Oncology 2018;29:x1-x10.
22. Labrijn AF, et al. Proc Natl Acad Sci U S A 2013;110:5145-50.
23. Labrijn AF, et al. Nat Protoc 2014;9:2450-63.

Verkorte Productinformatie Nucala

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden.

Samenstelling: Elke voorgevulde pen van 1 ml bevat 100 mg mepolizumab (een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam). Elke injectieflacon bevat 100 mg mepolizumab. Na reconstitutie bevat elke ml oplossing 100 mg mepolizumab. **Indicatie:** Als aanvullende behandeling voor ernstig refractair eosinofiel astma bij volwassenen, adolescenten en kinderen vanaf 6 jaar. **Dosering:** *Volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder:* de aanbevolen dosering mepolizumab is 100 mg subcutaan toegediend eens per 4 weken, beschikbaar in de voorgevulde pen of in de flacon. *Kinderen van 6 tot en met 11 jaar oud:* de aanbevolen dosering mepolizumab is 40 mg subcutaan toegediend eens per 4 weken, beschikbaar in de flacon. De voorgevulde pen kan door de patiënt zelf (in buik of bovenbeen) of door een mantelzorger of beroepsbeoefenaar (in buik, bovenbeen of bovenarm) worden toegediend. Bij gebruik van de flacon moet worden opgelost en toegediend door een beroepsbeoefenaar. De noodzaak om de behandeling voort te zetten dient ten minste jaarlijks overwogen te worden op basis van een door een arts te maken beoordeling van de ziekte ernst van de patiënt en de mate van beheersing van exacerbaties. Er is geen dosisaanpassing nodig bij oudere patiënten of bij patiënten met een nier- of leverfunctiestoornis. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of hulpstoffen. **Waarschuwingen/voorzorgen:** Dient niet te worden gebruikt voor de behandeling van acute astma exacerbaties. Aan astma gerelateerde symptomen of exacerbaties kunnen optreden tijdens de behandeling. Patiënten moeten medisch advies inwinnen als hun astma ongecontroleerd blijft of erger wordt na de start van de behandeling. Abrupte beëindiging van corticosteroiden na de start van de behandeling wordt niet aanbevolen. Indien nodig dient een verlaging van de corticosteroiddosering geleidelijk en onder het toezicht van een arts uitgevoerd te worden. Acute en vertraagde systemische reacties, waaronder overgevoeligheidsreacties (bijvoorbeeld anafylaxie, urticaria, angio oedeem, uitslag, bronchospasme, hypotensie), zijn opgetreden na toediening van Nucala. Deze reacties treden meestal op in de uren volgend op de toediening, maar in een aantal gevallen treden ze op met een vertraging (d.w.z. meestal binnen enkele dagen). Deze reacties kunnen voor de eerste keer optreden na een langdurige behandeling. Patiënten met reeds aanwezige worminfecties moeten worden behandeld voordat met de therapie gestart wordt. Als patiënten geïnfecteerd raken tijdens de behandeling met Nucala en niet reageren op een behandeling tegen wormen, dient het tijdelijk stopzetten van de therapie overwogen te worden. **Interacties:** Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. De verhoging van systemische pro-inflammatoire markers bij ernstig refractair eosinofiel astma is minimaal en er is geen bewijs van expressie van IL-5-receptor-alfa op hepatocyten. Daarom wordt verondersteld dat de kans op interacties met mepolizumab gering is. **Zwangerschap:** Uit voorzorg heeft het de voorkeur om het gebruik van Nucala te vermijden tijdens de zwangerschap. Toediening aan zwangere vrouwen dient alleen overwogen te worden als het verwachte voordeel voor de moeder groter is dan elk mogelijk risico voor de foetus. **Bijwerkingen:** *Zeer vaak:* hoofdpijn; *Vaak:* onderste luchtweginfectie, urineweginfectie, faryngitis, overgevoeligheidsreacties (systemisch allergisch), neusverstopping, pijn in bovenbuik, eczeem, rugpijn, reacties in verband met de toediening (systemisch niet-allergisch), lokale reacties op de injectieplaats, pyrexie; *Zelden:* anafylaxie. **Verpakking:** 1 voorgevulde pen of 1 injectieflacon. **Aflevering:** U.R.

Voor medische vragen of bijwerkingen over dit product belt u met GSK, tel. (030) 6938100. Voor de volledige productinformatie zie de geregistreerde SmPC (31 juli 2019) op www.GSKpro.com. GlaxoSmithKline BV, Huis ter Heideweg 62, 3705 LZ Zeist.

Nucala is eigendom van de GSK groep van bedrijven. ©2019 de GSK groep van bedrijven. Verkorte Productinformatie (aug 2019). PI-3030 Prod Aug 2019.



SAMEN MAKEN WE LONGZORG BETER

NUCALA
mepolizumab

Contactallergieën op de kinderleeftijd

Contactallergies in children

drs. A.C.M. Kunkeler¹, drs. Y.C.M. Duijvestijn²

SAMENVATTING

Contactallergieën op de kinderleeftijd komen vaker voor dan eerder werd aangenomen en kunnen een rol spelen bij patiënten met moeilijk te behandelen atopisch eczeem. Het uitvoeren van epicutane testen/plakproeven bij kinderen wordt toegelicht en enkele casussen worden beschreven met veelvoorkomende contactallergieën.

(NED TIJDSCHR ALLERGIE, ASTMA, KLIN IMMUNOL 2020;20:29-31)

SUMMARY

Contact allergies in children are more prevalent than was previously thought and they can play a role in patients with difficult to treat atopic eczema. The procedure of epicutaneous tests (patch tests) will be explained and some cases with frequently found contact allergies are highlighted.

INLEIDING

Bij een contactallergie of type IV-allergie is sprake van een vertraagd type (>24 uur) T-cel-gemedieerde reactie. De meest voorkomende uiting van een contactallergie is eczeem, dat kan variëren van acuut tot chronisch. Anamnese en lokalisatie zijn hierbij belangrijk. De prevalentie van kinderen met allergisch contacteczeem ligt tussen 14,5-70%. In geselecteerde groepen kinderen zijn sensibilisaties gemeld tussen 26,6-95,6%, met een bijbehorende relevantie van 51,7-100%.¹ Allergisch contacteczeem komt voor bij kinderen met en zonder atopisch eczeem. De frequentie van contactallergieën is gelijk en hierin is geen verschil tussen sexe.^{1,2} Lange tijd werd gedacht dat patiënten met atopisch eczeem een verminderd vermogen hadden om een type IV immunologische reactie te produceren.³ Allergisch contacteczeem komt echter vaker voor bij kinderen dan eerder werd aangenomen. De frequentie van allergisch contacteczeem is tegenwoordig ook hoger. Deze toename in het voorkomen van allergisch eczeem wordt deels verklaard doordat kinderen tegenwoordig op jonge leeftijd een verhoogde blootstelling hebben aan allergenen. Dit komt bijvoorbeeld door trends als lichaamsspiercings en tijdelijke tatoeages, maar ook door het toegenomen ge-

bruik van cosmetica en meer deelname aan sporten en hobby's. Verder ontstaat deze toename doordat allergisch contacteczeem bij kinderen beter wordt herkend, waardoor meer epicutane testen worden uitgevoerd.¹

Kinderen met moeilijk te behandelen atopisch eczeem, met een afwijkend patroon of distributie van eczeem en met vesiculeus handeczeem kunnen bijkomende (multiple) contactallergieën hebben. Dit kan de reden zijn dat het atopisch eczeem moeilijk te behandelen is. Het opsporen van allergenen en vermijden hiervan zijn belangrijk om het eczeem onder controle te krijgen in deze populatie.¹⁻⁵ Kinderen komen in contact met allergenen in speelgoed, schoenen, scheenbeschermers, kleding, sieraden, cosmetica en via lichaamscontact met hun verzorgers ('connubial contact dermatitis'). De meest voorkomende contactallergieën op de kinderleeftijd zijn die voor metalen, wolalcoholen en surfactanten (zoals cocamidopropyl-betaïne), chromaat, parfummix en verzorgingsproducten.^{5,6} Het allergenenspectrum kan verschillen tussen kinderen met en zonder atopisch eczeem.¹ Kinderen met atopisch eczeem reageren vaker op lanolinealcohol en parfum dan kinderen zonder atopisch eczeem. Buiten de Europese standaardreeks komen reacties op cocamidopropyl-

¹dermatoloog, afdeling Dermatologie, Erasmus MC, Rotterdam, ²kinderarts, afdeling Kindergeneeskunde, Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar. Correspondentie graag richten aan: mw. drs. A.C.M. Kunkeler, dermatoloog, Erasmus MC, Rotterdam, Doctor Molewaterplein 40, 3015 GD, Rotterdam, e-mailadres: a.kunkeler@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: allergisch contacteczeem, atopisch eczeem, contactallergieën, epicutane testen, plakproeven.

Keywords: allergic contact eczema, atopic eczema, contact allergy, epicutaneous tests, patch tests.

Dankwoord: dank aan dr. Dirk Jan Hijnen voor het kritisch beoordelen van het document.

ONTVANGEN 8 OKTOBER 2018, GEACCEPTEERD 19 MAART 2019.

lobetaine en amercchol L-101 het vaakst voor en significant vaker bij kinderen met atopisch eczeem.^{5,6} Ook worden door de jaren heen verschillen gezien in positieve reacties, zoals een afname van nikkelallergie en een toename van parfum- en isothiazolinonenallergie.⁷

EPICUTANE TESTEN/PLAKPROEVEN

De diagnose allergisch contacteczeem wordt bevestigd door middel van epicutane testen/plakproeven.¹ De concentraties van de te testen allergenen zijn gelijk voor kinderen en volwassenen.^{8,9} Meestal wordt met de Europese standaardreeks getest en deze waar nodig aangevuld met specifieke allergenen of reeksen. De Europese standaardreeks bestaat uit de in Europa meest voorkomende contactallergenen. Met deze reeks wordt 75-80% van alle contactallergieën opgespoord. In de testweek komen patiënten driemaal op de polikliniek. Bij het eerste bezoek wordt een uitgebreide anamnese afgenomen en krijgt de patiënt plakkers met allergenen op de rug. Bij het tweede bezoek, 2 dagen later, worden de plakkers van de rug gehaald, de testvakjes gemarkeerd en vindt een eerste aflezing plaats. De patiënt komt 1 of 2 dagen later langs voor het laatste bezoek. Dan vindt de definitieve aflezing plaats waarna het eindgesprek volgt. Het aflezen van de reacties gebeurt volgens vaste criteria: negatief (-), dubieus positief, wat roodheid (+/-), palpabele roodheid (1+), palpabele roodheid met vesikels (2+), sterke vesikel/blaarvorming (3+), irritatief (irr.). Bij het eindgesprek is het van belang om bij positieve testuitslagen te zoeken naar de relevantie van de uitslagen voor de patiënt en om waar mogelijk informatie op papier mee te geven.

CASUS 1

De 10-jarige Rosa had last van een rode, oedemateuze, jeukende huid aan de linkerhand ter plaatse van een tijdelijke tatoeage die 2 dagen eerder tijdens een vakantie in Turkije is gezet. Ze heeft dergelijke tatoeages eerder laten zetten zonder problemen. Het klinisch beeld was verdacht voor een contactallergie en plakproeven worden verricht met de Europese standaardreeks. Deze bevestigden een contactallergie voor parafenyleendiamine (PFD). De behandeling bestond uit een topicaal corticosteroïde en eventueel bij heftige klachten ook uit een oraal corticosteroïde. Verder kreeg Rosa het advies om in de toekomst geen haarverf te gebruiken, geen tijdelijke tatoeages meer te laten zetten en op te passen met het dragen van donkere kleding.

PARAFENYLEENDIAMINE

PFD is een aromatische amine die wordt gebruikt in bijna

alle haarverven, zwarte hennatatoeages, textielverf met azoverbindingen en pigmenten, en de productie van polymeren en aramidevezels. Het is een sterk contactallergeen en patiënten kunnen ook allergisch worden voor verwante parakleurstoffen zoals p-aminofenol, m-aminofenol, o-nitro-PFD, para-aminodifenylamine en para-tolueendiamine.¹⁰ 'Tijdelijke' zwarte hennatatoeages zijn voornamelijk de laatste 15 jaar populair en bestaan uit een combinatie van rode henna met parafenyleendiamine (PFD). Omdat regelgeving ontbreekt, kan de concentratie van PFD zeer hoog zijn (vaak meer dan 10% PFD; in EU-haarverf is de toegestane maximale concentratie 2%). Voordelen van zwarte tatoeages zijn: ze zijn sneller aan te brengen, donkerder van kleur, vertonen een scherper patroon en blijven langer zitten. Het nadeel is de kans op een forse contactallergie. De gevolgen van een PFD-allergie zijn de kans op ernstige reacties bij het gebruik van haar- of wimperverf, de kans op kruisreacties met andere haarverfbestanddelen (tolueendiamine en aminofenol), rubberbestanddelen, azokleurstoffen, benzocaïne, PABA-zonnebrandproducten, parabenen, hydroquinone, mesalazine, sulfonamide-antibiotica, hydrochlorothiazide, dapson en celecoxib. Met een PFD-allergie kunnen ook klachten ontstaan door contact met donkere kleding of schoenen (deze kunnen ook PFD bevatten), rubber, industriële drukinkten en fotografische ontwikkelaars. Sensibilisaties op de kinderleeftijd kunnen verder beperkingen opleveren voor de latere beroepskeuze, aangezien het werken als kapper of automonteur bijvoorbeeld sterk wordt bemoeilijkt door een dergelijke allergie.¹⁰

CASUS 2

De 12-jarige Marianne had sinds een aantal jaren toeneemende eczeemklachten in het gelaat. Ze deed aan toneel en had regelmatig optredens waarbij ze make-up op kreeg. Het eczeem in haar gelaat was altijd aanwezig, ondanks het gebruik van corticosteroïdenhoudende zalven en emolliëns. Na optredens had zij stevast meer last van eczeem. Haar voorgeschiedenis vermeldde astma. Het klinische beeld was verdacht voor een mengbeeld van atopisch en allergisch contacteczeem. Plakproeven werden verricht met de Europese standaardreeks, die een contactallergie voor parfummix I en II aantoonde. Behandeling bestond uit een topicaal corticosteroïde en frequent gebruik van ongeparfumeerde emolliëns. Marianne kreeg het advies om thuis en op de toneelschool alleen ongeparfumeerde cosmetica en toiletartikelen te gebruiken.

PARFUMALLERGIE

Parfum bestaat uit een mengsel van diverse geurstoffen in

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Denk bij moeilijk te behandelen (atopisch) eczeem op de kinderleeftijd aan de mogelijkheid van contactallergieën als bijkomende oorzaak.**
- 2 Bij verdenking op een contactallergie: verwijs voor epicutane tests/plakproeven.**

een oplosmiddel (meestal alcohol). Geurstoffen worden onderverdeeld in: aromachemicaliën, etherische oliën en geurende plantenextracten (tincturen, absolues, resinoïden, concretes). Dierlijke geurstoffen (ambergris, muskus, civet, castoreum) worden vrijwel niet meer gebruikt. Parfummix I en II bestaan uit respectievelijk 8 en 7 veelgebruikte parfumbestanddelen. Een parfumallergie komt vaak voor, ten minste 2% van de algemene bevolking heeft een parfumallergie.¹¹

CASUS 3

Floortje van 8 maanden oud had last van uitgebreid constitutioneel eczeem. Diverse lokale behandelingen waren geprobeerd, zoals triamcinolonzalf FNA en diverse vetzalven en crèmes. Aangezien al deze zalven en crèmes Floortje een prikkend gevoel geven, waren de ouders gestopt haar ermee in te smeren. Floortjes ouders dachten dat Floortje mogelijk een wolvetallergie had. Aangezien de ouders weigerden nog zalven of crèmes te smeren (ondanks duidelijke uitleg) werden plakproeven verricht met de Europese standaardreeks en wolvetbestanddelen uit de aanvullende- en emolliensreeks. Deze uitslag bleek zoals verwacht negatief. De klachten van de zalven en crèmes werden waarschijnlijk veroorzaakt door irritatie van een gevoelige huid bij atopie en niet door een allergie. De ouders van Floortje kregen het advies om toch door te zetten met het gebruik van topicale corticosteroiden en emolliens, waarbij gezocht moest worden naar samenstellingen die niet prikken.

WOLALCOHOLALLERGIE

Wolvet, wolwas of adeps lanae, is een wasachtige substantie die door de talgklieren van schapen wordt uitgescheiden. Wolvet beschermt (impregneert) de vacht van het schaap tegen weersinvloeden. Door verzeeping van wolwas blijft de niet-verzeepbare alcoholfractie over, de wol(was) alcoholen of lanoline. De 'International Nomenclature of Cosmetics Ingredients'-naam is lanolinealcohol. Lanolinealcohol is een complexe mengeling van langketenesters, di-esters, hydroxy-esters lanolinealcoholen en lanolinezuren. Lanolinen en bestanddelen zijn: amerchol L-101, Eucerin anhydricum (watervrij) en Eucerin cum aqua (waterhoudend), cetomacrogol, cetylalcohol (C16),

stearylalcohol (C18) en cetostearylalcohol. Lanolinealcohol komt voor als emulgator in talrijke cosmetica en toiletartikelen, in farmaceutische en medicinale preparaten en in diverse huishoudelijke en industriële producten.

De prevalentie van lanolinealcoholcontactallergie varieert van 0,6-5,7%. In sommige studies is een positieve associatie gevonden tussen atopisch eczeem en een lanolinealcoholallergie. Dit is mogelijk door de combinatie van frequente blootstelling aan lanoline in topicale producten en de verhoogde doorlaatbaarheid van de huid bij atopisch eczeem. Amerchol L-101 is een sensitievere marker dan wolalcoholen, maar heeft een lagere specificiteit en kan irritatiereacties geven. Voorbeelden van emolliens zonder lanolinealcohol of lanolinebestanddelen zijn unguentum leniens, Calmuridcrème en vaseline-paraffine. Patiënten met een allergie voor lanolinealcohol of afgeleiden moeten geen corticosteroidencrèmes voorgeschreven krijgen (zalven kan wel). Ook tolereren zij geen preparaten met triamcinolonacetonide 0,1% (crème en zalf) of preparaten met cetomacrogol en Eucerin.^{1,11}

CONCLUSIE

Allergisch contacteczeem komt voor bij kinderen met en zonder atopisch eczeem. Contactallergieën kunnen een rol spelen bij moeilijk behandelbaar atopisch eczeem, bij eczeem met een afwijkend patroon of distributie en bij vesiculeus handeczeem. De diagnose allergisch contacteczeem wordt bevestigd door middel van epicutane testen/plakproeven.

REFERENTIES

1. Simonsen AB, et al. Contact Dermatitis 2011; 65:254-65.
2. De Waard-van der Spek FB, et al. Pediatr Allergy Immunol 2015;26:598-606.
3. Simonsen AB, et al. Br J Dermatol 2017;177:395-405.
4. Simonsen AB, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018;32:428-36.
5. Boonstra M, et al. J Eur Acad Dermatol Venereol 2018;32:1554-61.
6. Lubbes S, et al. Contact Dermatitis 2017; 76:151-9.
7. Simonsen AB, et al. Contact Dermatitis 2018.
8. Yu J, et al. Dermatitis 2018;29:206-12.
9. Jacob SE, et al. Curr Opin Pediatr 2017; 9:443-7.
10. de Groot AC. Contact Dermatitis 2013;69:1-25.
11. Fransen M, et al. Contact Dermatitis 2018;78:70-5.

Exacerbaties van astma: definitie, predictie en preventie

Exacerbations of asthma: definition, prediction and prevention

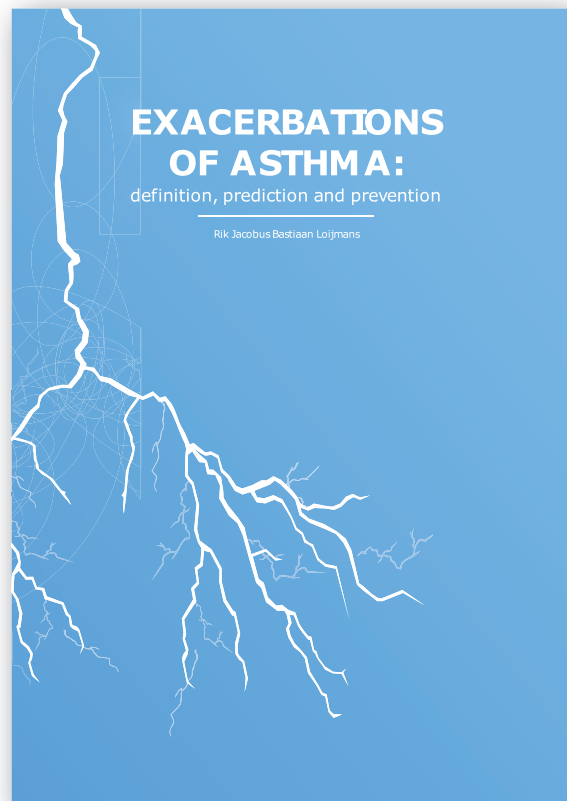
dr. R.J.B. Loijmans

SAMENVATTING

Op 19 oktober 2018 promoveerde Rik Loijmans aan de Universiteit van Amsterdam op het proefschrift getiteld: 'Exacerbations of asthma: definition, prediction and prevention'. Het onderzoek werd verricht op de afdelingen Longgeneeskunde en Huisartsgeneeskunde van het Amsterdam UMC, locatie AMC. Het onderzoek werd begeleid door prof. dr. Peter Sterk en dr. Gerben ter Riet. De belangrijkste bevindingen van dit onderzoek zijn hieronder beschreven. (NED TIJDSCHR ALLERGIE, ASTMA, KLIN IMMUNOL 2020;20:32-34)

SUMMARY

On October 19 2018, Rik Loijmans successfully defended his thesis titled: 'Exacerbations of asthma: definition, prediction and prevention' at the University of Amsterdam. The research was conducted at the departments of Respiratory Medicine and General Practice of the Amsterdam UMC, location AMC. The research was supervised by prof. dr. Peter Sterk and dr. Gerben ter Riet.



INLEIDING

Astma-exacerbaties zijn episoden van plotselinge verergering van symptomen en een afname van de longfunctie. Deze exacerbaties zijn voor patiënten vaak aanleiding om medische hulp te zoeken. Episoden zijn een belangrijke uitkomstmaat in onderzoek naar astma, omdat zij aanzienlijke hinder opleveren bij patiënten, hoge medische kosten veroorzaken en vaak leiden tot afwezigheid van werk of

school.

Dit proefschrift probeert een aantal vragen te beantwoorden, gerelateerd aan de definitie, het voorspellen en het voorkomen van exacerbaties:

1. Hoe worden de definities van astma-exacerbaties gebruikt in klinisch onderzoek?
2. Tot op welke hoogte zijn we in staat om astma-exacerbaties te voorspellen bij individuele patiënten?

Correspondentie graag richten aan: dhr. dr. R.J.B. Loijmans, huisarts, afdeling Huisartsgeneeskunde, Amsterdam UMC, locatie AMC, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, tel.: 020-5667774, e-mailadres: r.j.loijmans@amc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: astma, definitie, exacerbatie, predictie, preventie, volwassenen.

Keywords: adults, asthma, definition, exacerbation, prediction, prevention.

ONTVANGEN 17 DECEMBER 2018, GEACCEPTEERD 19 APRIL 2019.

- Welk niveau van astmasymptoomcontrole zou moeten worden nagestreefd om astma-exacerbaties te voorkomen en welke onderhoudsbehandeling is daarvoor het meest geschikt?

HOOFDSTUK 1

In hoofdstuk 1 wordt achtergrondinformatie gegeven over de etiologie van exacerbaties, de hiervoor gebruikte definities, voorspellers van exacerbaties en interventies om deze episoden te voorkomen.

HOOFDSTUK 2

In hoofdstuk 2 wordt een overzicht gepresenteerd van de definities van astma-exacerbaties in recent onderzoek.¹ Vastgesteld is dat geen algemeen geaccepteerde definitie van astma-exacerbaties gebruikt wordt, ondanks dat de American Thoracic Society en de European Respiratory Society (ATS/ERS) al in 2009 een consensusdefinitie vaststelden.²

HOOFDSTUK 3

In hoofdstuk 3 is de ontwikkeling beschreven van een voorspellingsmodel voor ernstige astma-exacerbaties.³ Hiervoor zijn gegevens gebruikt van de 'Asthma Control Cost-Utility Randomized Trial Evaluation' (ACCURATE)-studie (hoofdstuk 5) en hiermee werden 3 modellen ontwikkeld.⁴ Het eerste model was alleen gebaseerd op anamnesticke variabelen, voor het tweede model werden spirometriewaarden toegevoegd en voor het derde model ook 'fractional exhaled nitric oxide' (FeNO)-metingen in de uitademde lucht. FeNO is een maat voor ontsteking in de luchtwegen. De voorspellende capaciteit van deze modellen is beoordeeld in een onafhankelijke dataset van patiënten met ernstige astma.

HOOFDSTUK 4

In hoofdstuk 4 is een literatuuronderzoek uitgevoerd, gericht op voorspellingsmodellen voor astma-exacerbaties.⁵ De voorspellende capaciteit van deze modellen werd beoordeeld in een eerstelijns- en een tweedelijns populatie. Hierbij werd de definitie exacerbaties aangehouden zoals gedefinieerd door de originele auteurs en voor ernstige exacerbaties zoals gedefinieerd door de ATS/ERS. Uit 12 publicaties zijn 24 modellen beoordeeld. Een recente astma-exacerbatie, toegenomen klachten en afgenomen spirometriewaarden waren voorspellers in de meerderheid van de modellen. Discriminatie van de modellen was beter in de eerstelijns populatie (gemiddelde AUROC: 0,71) dan in de tweedelijns populatie (gemiddelde AUROC: 0,60) voor de definities zoals gebruikt door de originele

auteurs. Deze discriminatie was vergelijkbaar (0,62 eerstelijns en 0,62 tweedelijns) voor ATS/ERS-gedefinieerde ernstige exacerbaties. De kalibratie van de modellen was over het algemeen gering, maar consistent in beide populaties. Hoewel verbetering nodig is van de huidige modellen, laat deze studie zien dat een algemeen toepasbaar voorspellingsmodel mogelijk is voor astma-exacerbaties.

HOOFDSTUK 5

In hoofdstuk 5 wordt de ACCURATE-studie beschreven die kosten en klinische effectiviteit evalueert van 3 astma-beheersingswijzen.⁴ Dit gebeurt op basis van astmasymptoomcontrole ('Asthma Control Questionnaire score', ACQ) al dan niet met behulp van FeNO. Deze open, pragmatische studie includeerde 611 eerstelijns patiënten met door hun arts vastgestelde astma die in het afgelopen jaar een recept voor inhalatiecorticosteroiden ontvingen. De 3 astmabeheersingsstrategieën waren:

- Gedeeltelijke astmacontrole ($0,75 < ACQ < 1,50$)
- Strikte astmacontrole ($ACQ \leq 0,75$)
- FeNO-gecontroleerd astma ($ACQ < 0,75$ & $FeNO < 25$ ppm).

FeNO-gecontroleerd astma verminderde de hoeveelheid astmamedicatie, terwijl de astmasymptoomcontrole en kwaliteit van leven gelijk bleef; er waren geen significante verschillen in aantallen astma-exacerbaties.

HOOFDSTUK 6

Hoofdstuk 6 is een systematische review en netwerk meta-analyse.⁶ Hierin werd de effectiviteit en veiligheid vergeleken van alle huidige onderhoudsbehandelingen voor astma die het doel hebben exacerbaties te voorkomen. Studies werden geïncludeerd wanneer deze volwassen patiënten met astma randomiseerden en voor ten minste 24 weken behandelden. Daarnaast moest de studie rapporteren over exacerbaties. In totaal werden 64 studies geïncludeerd die bij elkaar 15 verschillende onderhoudsbehandelingen onderling of met placebo vergeleken. Voor de preventie van ernstige exacerbaties zijn gecombineerde inhalator met corticosteroiden en langwerkende bèta-agonisten het meest effectief, hetzij als onderhouds- en klachtenverlichtingsstrategie, of in een vaste dagelijkse dosering. Therapieveiligheid was het beste in de huidige standaardtherapie en de gecombineerde inhaler volgens de onderhouds- en klachtenverlichtingsstrategie.

HOOFDSTUK 7

In hoofdstuk 7, de algemene discussie, worden de 3 onderzoeksvragen beantwoord aan de hand van de zojuist beschreven hoofdstukken en de recente literatuur. Aller-

eerst werd het gebruik van definities voor astma-exacerbaties in de huidige literatuur besproken. Vastgesteld werd dat er geen uniforme definitie wordt gehanteerd (hoofdstuk 2). Dit verschillende gebruik van definities zorgt voor een ernstige belemmering van onderlinge vergelijking van studieresultaten (hoofdstuk 4 en 6). Met de tweede onderzoeksvraag werd de mogelijkheid onderzocht om astma-exacerbaties te voorspellen. Hieruit bleek dat eenvoudig verkrijgbare anamnesticke variabelen exacerbaties bij een patiënt redelijk kunnen voorspellen (hoofdstuk 3). Het niveau van symptoomcontrole, spirometriewaarden en een recent doorgemaakte exacerbatie zijn de meest gebruikte voorspellers in modellen die astma-exacerbaties voorspellen; huidige modellen dienen echter wel verbeterd te worden voor gebruik in de klinische praktijk (hoofdstuk 4).

De laatste vraag, aangaande hoe exacerbaties het best voorkomen kunnen worden, is beantwoord met de stelling

dat het streven naar strikte astmasymptoomcontrole niet beter is dan streven naar voldoende symptoomcontrole om het aantal astma-exacerbaties te reduceren (hoofdstuk 5). Verder is de eerste keus onderhoudsstrategie om astma-exacerbaties te voorkomen een combinatietherapie met inhalatiesteroiden en langwerkende bèta-agonisten in een enkele inhalator.

Het proefschrift is in te zien op: <https://dare.uva.nl/search?identifier=ee535a1d-6899-4609-86a3-f212e8457ad7>

REFERENTIES

- Loymans RJ, et al. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2011;11:181-6.
- Reddel HK, et al. AJCCRM 2009;180:59-99.
- Loymans RJ, et al. Thorax 2016;71:838-46.
- Honkoop PJ, et al. J Allergy Clin Immunol 2015;135:682-8.e11.
- Loymans RJB, et al. J Allergy Clin Immunol Pract 2018;6:1942-52.e15.
- Loymans RJ, et al. BMJ 2014;348:g3009.

Verkorte productinformatie GRAZAX®

2020-01-GRZX-02

Farmacologische vorm en samenstelling: GRAZAX® is een lyophilisaat voor oraal gebruik (een soort sneltabelt) voor specifieke immunotherapie en bevat 50 gestandaardiseerd allergie-extract van Timothy graspolen (*Pheum pratense*) in een concentratie van 75.000 SQ-T per tablet. **Therapeutische indicatie:** Een behandeling met een gunstige invloed op het natuurlijke beloop van door graspolen geïnduceerde rhinitis en conjunctivitis in volwassenen en kinderen (vanaf 5 jaar) met klinisch relevante klachten en een positieve huidpriektest en/of specifieke IgE test op graspolen. **Dosering en wijze van toediening:** De aanbevolen dosis voor volwassenen en kinderen (vanaf 5 jaar) is dagelijks één lyophilisaat voor oraal gebruik. Slikken dient te worden vermeden gedurende de eerste minuut. Het wordt aanbevolen om de eerste inname onder medisch toezicht in te nemen. Behandeling met GRAZAX® dient te beginnen bij artsen die ervaring hebben met behandeling van allergische aandoeningen en in staat zijn allergische reacties te behandelen. **Klinische effect:** Klinisch effect op allergische rhinitis veroorzaakt door graspolen en conjunctivitis in het graspolenseizoen wordt verwacht indien behandeling ten minste 4 maanden vóór het verwachte begin van het graspolenseizoen start en gedurende het hele seizoen gecontinueerd wordt. Indien de behandeling 2-3 maanden voor het seizoen start kan ook enige werkzaamheid worden bereikt. Voor de lange termijn werkzaamheid en het ziektemodificerend effect wordt het aanbevolen om de dagelijkse behandeling gedurende 3 jaar te continueren. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor hulpstoffen, kwaadaardige of systemische aandoeningen die het immuunsysteem beïnvloeden, ontstekingen in de mondholte met ernstige klachten en patiënten met ongecontroleerd of ernstig astma. **Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik:** Chirurgische ingrepen in de mond, het wisselen van het melkgebit bij kinderen, verslechtering van astma, bij kinderen met astma en een infectie van de bovenste luchtwegen. Bij patiënten die in het verleden een systemische reactie kregen op subcutane immunotherapie met graspolen, kan het risico op het optreden van een ernstige reactie met GRAZAX® verhoogd zijn. Tijdens post marketing ervaring zijn ernstige anafylactische reacties gemeld en daarom is medisch toezicht bij de start van de behandeling een belangrijke voorzorgsmaatregel. **Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie:** Gelijktijdige behandeling met symptomatische anti-allergische medicatie (bijv. antihistaminica, corticosteroiden en mestcel-stabilisatoren) kan de tolerantiegrenzen van de immunotherapie verhogen. **Zwangerschap en borstvoeding:** Geen klinische ervaring. Dierstudies duiden niet op een verhoogd risico. Behandeling dient niet te worden gestopt tijdens de zwangerschap. **Bijwerkingen:** Vaak voorkomende bijwerkingen zijn milde tot matige lokale allergische reacties. In studies meldde 57% van de patiënten een bijwerking in de eerste 3 behandelmaanden. Dit aantal nam aanzienlijk af bij verdere behandeling. Bij de meeste patiënten beginnen de reacties bij de start van de therapie, duren enkele minuten tot uren en worden vanzelf minder binnen 1 tot 7 dagen. Indien de patiënt duidelijke bijwerkingen heeft dient anti-allergische medicatie te worden overwogen. In geval van ernstige systemische reacties zoals, angio-oedeem, problemen met slikken problemen met ademen, verandering van stem, of een vol gevoel in de keel of verslechtering van astma dient men onmiddellijk een arts te raadplegen. Bij kinderen en jongeren is het bijwerkingenprofiel vergelijkbaar met dat bij volwassenen, waarbij conjunctivale irritatie, faryngaal erythema, blaas op de lip, speekselkliervergroting, erythema, oorpijn en pijn op de borst vaker bij kinderen werden gemeld dan bij volwassenen. **Overdosering:** Doseringen tot 1.000.000 SQ-T werden goed verdragen bij volwassenen. Bij kinderen zijn geen gegevens beschikbaar over blootstelling aan een dosering boven de aanbevolen dagelijkse dosis van 75.000 SQ-T. **Hulpstoffen:** Gelatine (afkomstig van vissen), mannitol, natriumhydroxide. **Houdbaarheid:** 5 jaar. **Inhoud van de verpakking:** Aluminium blisterkaarten met 100 tabletten. **Registratiehouder:** ALK-Abelló A/S Denemarken. **RVG nummer:** 33788. **Uitgebreide productinformatie:** Voor de volledige informatie (SmPC) en literatuurservice: ALK Abelló BV, Postbus 60022, 1320 AA Almere, tel 036 – 539 78 40.



Verkorte productinformatie Fasenra® (22JUL2019)

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden.

Farmacologische vorm en samenstelling: Oplossing voor injectie. Elke gevulde spuit of gevulde pen bevat 30 mg benralizumab in 1 mL. **Farmacotherapeutische categorie:** Geneesmiddelen tegen obstructieve luchtwegaandoeningen; andere systemische geneesmiddelen tegen obstructieve luchtwegaandoeningen. **ATC-code:** R03DX10. **Indicatie:** Aanvullende onderhoudsbehandeling bij volwassen patiënten met ernstig eosinofiel astma die onvoldoende onder controle is ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroiden en langwerkende β-agonisten. **Dosering en wijze van toediening:** De behandeling met Fasenra moet worden gestart door een arts die ervaring heeft met de diagnose en behandeling van ernstig astma. Na de juiste training in de subcutane injectietechniek en een voorlichting over tekenen en symptomen van overgevoeligheidsreacties, kunnen patiënten zonder bekende voorgeschiedenis van anafylaxie of zorgverleners Fasenra toedienen, als hun arts bepaalt dat dit passend is, met waar nodig medische follow-up. Het zelf toedienen kan alleen worden overwogen bij patiënten die al ervaring hebben met de behandeling met Fasenra. De aanbevolen dosering van benralizumab is 30 mg via subcutane injectie elke 4 weken voor de eerste 3 doses en daarna elke 8 weken. Als een injectie op de geplande datum wordt gemist, moet de dosis zo snel mogelijk worden hervat op het aangegeven regime. Er mag geen dubbele dosis worden toegediend. Fasenra is bestemd voor langdurige behandeling. Er dient minstens jaarlijks beslist te worden of de therapie dient te worden voortgezet op basis van de ernst van de ziekte, de mate waarin exacerbaties onder controle zijn en het aantal eosinofielen in het bloed. Dit middel moet worden geïnjecteerd in de dij of buik. Als een zorgverlener of verzorger de injectie toedient, kan de bovenarm ook worden gebruikt. Het mag niet worden geïnjecteerd in gebieden waar de huid gevoelig is, blauwe plekken heeft, erythema of verhard is. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Fasenra mag niet worden gebruikt voor de behandeling van acute astma-exacerbaties. Patiënten moeten worden geïnstrueerd om medisch advies in te winnen als hun astma niet onder controle blijft of erger wordt na het begin van de behandeling. Abrupte beëindiging van corticosteroiden na de start van de Fasenra-behandeling wordt niet aanbevolen. Indien nodig dient een verlaging van de corticosteroïddosering geleidelijk en onder het toezicht van een arts uitgevoerd te worden. Acute systemische reacties, waaronder anafylactische reacties en overgevoeligheidsreacties (bijv. urticaria, papuleuze urticaria, huiduitslag) zijn opgetreden na toediening van benralizumab. Deze reacties kunnen binnen enkele uren na de toediening optreden, maar in sommige gevallen kunnen ze met vertraging optreden (d.w.z. dagen). Een voorgeschiedenis van anafylaxie niet gerelateerd aan benralizumab kan een risicofactor zijn voor anafylaxie na toediening van Fasenra. In overeenstemming met de klinische praktijk dienen patiënten na toediening van Fasenra gecontroleerd te worden gedurende een gepaste periode. In het geval van een overgevoeligheidsreactie moet Fasenra permanent worden gestopt en een passende behandeling worden geïnitieerd. Eosinofielen kunnen een rol spelen bij de immunologische respons op sommige worminfecties. Patiënten met een reeds bestaande worminfectie moeten worden behandeld vóór het begin van de behandeling met Fasenra. Als patiënten geïnfecteerd raken tijdens de behandeling met Fasenra en niet reageren op de anti-wormbehandeling, moet de behandeling met Fasenra worden gestopt tot de infectie verdwenen is. Het heeft de voorkeur het gebruik van Fasenra te vermijden tijdens de zwangerschap. Risico bij het geven van borstvoeding voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. **Interacties:** De humorale antilichaamsrespons geïnduceerd door seizoensgebonden influenzavaccinatie lijkt niet beïnvloed te worden door behandeling met benralizumab. Een effect van benralizumab op de farmacokinetiek van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen wordt niet verwacht. Cytochrom P450-enzymen, effluxpomp en eiwitbindende mechanismen zijn niet betrokken bij de klaring van benralizumab. Er is geen bewijs van IL-5α-expressie op de hepatocyten. Depletie van de eosinofielen leidt niet tot chronische systemische veranderingen in pro-inflammatoire cytokinen. **Bijwerkingen:** Vaak (≥1/100, <1/10): faryngitis, overgevoeligheidsreacties, hoofdpijn, pyrexie, reactie op de injectieplaats. **Niet bekend:** Anafylactische reactie. **Afleverstatus:** UR. **Uitgebreide productinformatie:** Voor de volledige productinformatie wordt verwezen naar de SPC-tekst op www.astrazeneca.nl. Voor overige informatie en literatuurservice: AstraZeneca BV, Postbus 599, 2700 AN Zoetermeer. Tel. (079) 363 22 22.

NL-4330 Exp 7/2021

Referenties:

- Fasenra SmPC, www.cbg-meb.nl
- Bleeker ER et al. Lancet. 2016;388:2115-27
SIRCOCCO studie (FASENRA n = 398, placebo n = 407). Patiënten met bloed eos ≥ 300 cellen/μL, een geschiedenis van 2 of meer exacerbaties in het voorgaande jaar, behandeld met high dose ICS plus LABA. **Primaire eindpunt:** AER vs placebo bij patiënten met baseline bloed eos ≥ 300 cellen/μL, t = 48 wkn. **Resultaten:** FASENRA groep 51% exacerbatiereductie vs placebo (p < 0,0001).
- FitzGerald JM et al. Lancet. 2016;388:2128-41
CALIMA studie (FASENRA n = 441, placebo n = 440). Patiënten met bloed eos ≥ 300 cellen/μL, een geschiedenis van 2 of meer exacerbaties in het voorgaande jaar, behandeld met medium-high dose ICS plus LABA. **Primaire eindpunt:** AER vs placebo bij patiënten met high-dose ICS plus LABA en baseline bloed eos ≥ 300 cellen/μL, t = 56 wkn. **Resultaten:** FASENRA groep 28% exacerbatiereductie vs placebo (p = 0,0018).
- Nair P et al. N Engl J Med. 2017;376(25):2448-58
ZONDA studie (FASENRA n = 73, placebo n = 75). Patiënten met bloed eos ≥ 150 cellen/μL, een geschiedenis van minstens 1 exacerbatie in het voorgaande jaar en behandeling met dagelijks OCS (7,5 tot 40 mg per dag). **Primaire eindpunt:** reductie OCS dosis vs baseline, terwijl astmacontrole werd gehandhaafd, t = 28 wkn. **Resultaten:** FASENRA groep 75% reductie OCS gebruik vs 25% reductie OCS gebruik in de placebo groep (p = < 0,0001).

Fasenra®
(benralizumab)

Filaggrinemutaties zijn geassocieerd met polysensibilisatie

Bron: Elhaji, Y, Sasseville, D, Pratt, M, et al. Filaggrin gene loss-of-function mutations constitute a factor in patients with multiple contact allergies. *Contact Dermatitis* 2019;80:354-8

Auteur: drs. A.N. Voorberg, arts-onderzoeker, dr. M.L.A. Schuttelaar, dermatoloog, beiden Rijksuniversiteit Groningen en afdeling Dermatologie, UMCG, Groningen.

(NED TIJDSCHR ALLERGIE, ASTMA, KLIN IMMUNOL 2020;20:35-36)

INLEIDING

Polysensibilisatie wordt gedefinieerd als minimaal 3 positieve reacties op niet-kruisreagerende allergenen bij epicutane allergietesten. Aangezien patiënten met constitutioneel eczeem vaker polysensibilisatie ontwikkelen, zouden defecten van de huidbarrière door genetische afwijkingen, zoals filaggrine (FLG)-mutaties, een predisponerende rol kunnen spelen. In deze studie werd gekeken of FLG 'loss-of-function'-mutaties een predisponerende rol spelen bij polysensibilisatie.

STUDIEOPZET

Patiënten zijn retrospectief geïncludeerd in 4 Canadese universitaire centra tussen 2009-2017. Alle patiënten werden beplakt met de Noord-Amerikaanse uitgebreide plakproefreeksen (minimaal 65 allergenen) of met de Noord-Amerikaanse Contact Dermatitis Group plakproefreeksen (70 allergenen) en afhankelijk van de klinische presentatie met aanvullende reeksen. Verwijdering van de allergenen vond plaats op D2, waarna de testen werden afgelezen op D4 of D5. Afhankelijk van de allergenen vond opnieuw een aflezing plaats tussen D5 en D10. Inclusiecriteria waren 3 of meer positieve plakproefreacties, waarbij bekende kruisreacties als 1 positieve reactie werden geteld. Een po-

sitieve reactie op nikkel werd niet meegeteld. Exclusiecriteria waren het hebben van metalen implantaten en een voorgeschiedenis van handeczeem of hypostatisch eczeem. Deze exclusiecriteria zijn gekozen om alle mogelijk andere oorzaken van barrièredysfunctie en barrièrebypass te elimineren. De frequentie van de 4 meest voorkomende Europese FLG-mutaties (R501X, 2282del, R2447X en S3247X) werd geanalyseerd. Als controlegroep werd een populatie gebruikt waarbij eerder naar de frequenties van dezelfde 4 mutaties is gekeken. Van deze groep (n=891) was niet bekend of patiënten een voorgeschiedenis hebben van constitutioneel eczeem of ooit een plakproef hebben ondergaan.

RESULTATEN

In totaal voldeden 165 patiënten aan alle inclusie- en exclusiecriteria. De gemiddelde leeftijd was 52 jaar (spreiding 10-89 jaar) en het merendeel van de patiënten was vrouwelijk (72%). In deze populatie zijn bij 28 patiënten (17%) FLG-mutaties gevonden. Van de gevonden FLG-mutaties had alleen de R501X-mutatie een significante associatie met polysensibilisatie (OR: 2,33; 95%-BI 1,13-4,59). Alle FLG-mutaties gecombineerd gaven een significante associatie met polysensibilisatie voor de gehe-

Trefwoorden: contacteczeem, filaggrine, huidbarrière, polysensibilisatie.

Keywords: contact dermatitis, filaggrin, polysensibilisation, skin barrier.

ONTVANGEN 1 OKTOBER 2019, GEACCEPTEERD 20 NOVEMBER 2019.

le patiëntenpopulatie; deze significante associatie werd niet gevonden in de subanalyse voor patiënten zonder constitutioneel eczeem.

CONCLUSIE

De resultaten van deze studie tonen uitsluitend bij patiënten met constitutioneel eczeem een significante associatie aan tussen FLG-mutaties en polysensibilisatie. Daarnaast werd een significante associatie gevonden tussen de FLG-mutatie R501X en polysensibilisatie.

COMMENTAAR

Het bestuderen van de rol van genmutaties bij het ontwikkelen van contactallergieën en daarmee ook polysensibilisatie wordt bemoeilijkt door de grote impact van andere factoren. Het hebben van contactallergieën wordt immers bepaald door de mate van blootstelling aan allergenen. Daarnaast is constitutioneel eczeem geassocieerd met de aanwezigheid van FLG-mutaties. De conclusie van het onderzoek is dat patiënten met FLG-mutaties en constitutioneel eczeem vaker polysensibilisatie hebben. In de groep patiënten zonder constitutioneel eczeem is deze associatie niet aanwezig. Het is daarnaast onduidelijk of de associatie tussen de genmutatie R501X en polysensibilisatie ook gevonden is in de populatie zonder constitutioneel eczeem. Het is hierdoor uit de data van dit onderzoek niet te concluderen of FLG-mutaties geassocieerd zijn met polysensibilisatie.

Een beperking van de studie is de gebruikte definitie van polysensibilisatie. De huidige definitie van polysensibilisatie is sensibilisatie voor minimaal 3 niet-gerelateerde (niet kruisreagerende en niet co-sensibiliserend) allergenen uit de European baseline series (EBS). In de studie werden ook de additionele reeksen meegenomen in de definitie, waardoor patiënten met veel blootstelling veel testen ondergingen en vanzelfsprekend veel positieve reacties toonden. Het excluderen van patiënten met een positieve reactie op nikkel is een logische stap bij onderzoek naar de associatie tussen contactallergieën en mutaties in huidbar-

riëregenen. Een groot deel van de populatie met een nikkelallergie is gesensibiliseerd door piercings. Bij piercen vindt een bypass plaats van de huidbarrière, waardoor genetische factoren die leiden tot een verminderde huidbarrière in deze groep niet te onderzoeken zijn. Ten slotte is er in de studie gebruikgemaakt van eigen gerapporteerde diagnoses van constitutioneel eczeem in plaats van doktersdiagnosen, wat deze gegevens minder betrouwbaar maakt.

In de toekomst zal meer onderzoek gedaan moeten worden naar de rol van genen en de ontwikkeling van polysensibilisatie, waarbij goed rekening moet worden gehouden met andere factoren die het ontwikkelen van contactallergieën kunnen beïnvloeden. Het identificeren van genen die geassocieerd zijn met polysensibiliteit kan ertoe leiden dat het achterliggende mechanisme aan het licht komt en specifieke preventiemaatregelen ontwikkeld kunnen worden voor deze patiëntengroepen.

VERKORTE PRODUCTINFORMATIE DUPIXENT[®]

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via de website van het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (www.lareb.nl). Samenstelling: Dupixent[®] 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit bevat per voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik 300 mg dupilumab in een oplossing van 2 ml (150 mg/ml). Dupixent[®] 200 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit bevat per voorgevulde spuit voor eenmalig gebruik 200 mg dupilumab in een oplossing van 1,4 ml (143 mg/ml). Werking: Dupilumab is een volledig humaan monoklonaal antilichaam gericht tegen interleukine (IL)-4 receptor alfa dat de IL-4/IL-13-signaltransductie blokkeert. Indicatie: Atopische dermatitis: Dupixent is geïndiceerd voor de behandeling van matig-ernstige tot ernstige atopische dermatitis bij volwassenen en adolescenten in de leeftijd van 12 jaar en ouder die in aanmerking komen voor een systemische behandeling. Astma: Dupixent is geïndiceerd bij volwassenen en adolescenten van 12 jaar en ouder als aanvullende onderhoudsbehandeling van ernstig astma met type 2 inflammatoire gekenmerkt door verhoogde bloedserum-eosinofielen en/of verhoogde FeNO, die onvoldoende kunnen worden behandeld met hooggedoseerde ICS plus een ander geneesmiddel voor onderhoudsbehandeling. Dosering: De behandeling dient te worden opgesteld door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die bekend zijn met de diagnose en behandeling van de aandoeningen waarvoor dupilumab is geïndiceerd. Atopische dermatitis: Volwassenen De aanbevolen dosis dupilumab voor volwassen patiënten is een startdosis van 600 mg (twee injecties van 300 mg), gevolgd door 300 mg eenmaal per twee weken, toegediend als subcutane injectie. Adolescenten De aanbevolen dosis dupilumab voor adolescenten van 12 tot 17 jaar is afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt. Bij minder dan 60 kg is de initiële dosis 400 mg (twee injecties van 200 mg) en volgende doses eenmaal per twee weken 200 mg. Bij 60 kg of meer is de initiële dosis 600 mg (twee injecties van 300 mg) en volgende doses eenmaal per twee weken 300 mg. Dupilumab kan gebruikt worden met of zonder behandeling met topische corticosteroiden. Het is mogelijk topische corticosteroiden te gebruiken, maar dit zou moeten worden beperkt tot enkel de probleemgebieden, zoals het gezicht, de hals, intertrigineuze gebieden en de genitalen. Als patiënten na 16 weken behandeling voor atopische dermatitis geen reactie vertonen, overweeg dan de behandeling te stoppen. Sommige patiënten met een initiële gedeeltelijke respons kunnen daarna verbetering ervaren met voortzetting van de behandeling na 16 weken. Als een onderbreking van de behandeling met dupilumab noodzakelijk wordt, kunnen patiënten nog steeds met succes opnieuw behandeld worden. Astma: De aanbevolen dosering dupilumab voor volwassenen en adolescenten (van 12 jaar en ouder) is: Voor alle andere patiënten een initiële dosis van 400 mg (twee injecties van 200 mg), gevolgd door 200 mg eenmaal per twee weken, toegediend als subcutane injectie. Voor patiënten met ernstig astma en de orale corticosteroiden gebruiken of voor patiënten met ernstig astma en comorbide matig-ernstige tot ernstige atopische dermatitis, een initiële dosis van 600 mg (twee injecties van 300 mg), gevolgd door 300 mg eenmaal per twee weken, toegediend als subcutane injectie. Patiënten die gelijktijdig orale corticosteroiden ontvangen, kunnen hun dosis corticosteroiden verlagen als er klinische verbetering is opgetreden met dupilumab. Het verlagen van corticosteroiden dient geleidelijk te gebeuren. Dupilumab is bedoeld voor langdurige behandeling. De noodzaak van het voortzetten van de behandeling dient ten minste jaarlijks geëvalueerd te worden op basis van de beoordeling van de arts op de mate van astmacontrole van de patiënt. Kinderen: De veiligheid en werkzaamheid van dupilumab bij kinderen met atopische dermatitis jonger dan 12 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. De veiligheid en werkzaamheid van dupilumab bij kinderen met ernstig astma jonger dan 12 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Duizelen: voor ouderen hoeft de dosis niet te worden aangepast. Verminderde leverfunctie: er is geen informatie beschikbaar over patiënten met een leverfunctiestoornis. Verminderde nierfunctie: er is geen dosisaanpassing nodig bij patiënten met een lichte of matige nierfunctiestoornis. Er is zeer beperkte informatie beschikbaar over patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis. Lichaamsaanwinst: De dosis hoeft niet te worden aangepast aan het lichaamsgewicht aanbevolen voor patiënten met astma van 12 jaar en ouder of bij volwassenen met atopische dermatitis. Voor patiënten van 12 tot 17 jaar met atopische dermatitis is de aanbevolen dosis om de week 200 mg (< 60 kg) of 300 mg (≥ 60 kg) eenmaal per twee weken. Contra-indicaties: overgevoeligheid voor de werkzame stof(en) of voor een van de vermeldde hulpstoffen. Waarschuwingen: dupilumab niet gebruiken voor het behandelen van acute astmasymptomen of acute exacerbaties. Dupilumab niet gebruiken voor het behandelen van acuut bronchospasme of status asthmaticus. Bij initiële van de behandeling met dupilumab mag men niet abrupt stoppen met het gebruik van systemische, topische, of geïnhalerde corticosteroiden. Verlaging van de dosis corticosteroiden, indien van toepassing, dient geleidelijk te gebeuren en onder rechtstreeks toezicht van een arts. Een verlaging van de dosis corticosteroiden kan samenhangen met systemische ontstekingsreacties en/of kan aandoeningen aan het licht brengen die voorheen door de systemische behandeling met corticosteroiden werden onderdrukt. Type 2 ontstekingsbiomarkers kunnen worden onderdrukt door systemisch gebruik van corticosteroiden. Dit dient men in overweging te nemen om de type 2 status vast te stellen bij patiënten die orale corticosteroiden gebruiken. Overgevoeligheid: vindt een systemische overgevoeligheidsreactie (onmiddellijk of vertraagd) plaats, stop dan onmiddellijk met het toedienen van dupilumab en start met de van toepassing zijnde behandeling. In het ontwikkelingsprogramma voor atopische dermatitis zijn zeer zeldzame gevallen gemeld van serumziekte/serumziekteachtige symptomen na het toedienen van dupilumab. Analgetische reactie wordt zeer zelden gemeld tijdens het ontwikkelingsprogramma voor astma, na het toedienen van dupilumab. Eosinofiele aandoeningen: Gevallen van eosinofiele pneumonie en gevallen van vasculitis die overeenkomt met eosinofiele granulomatose met polyangitis zijn gemeld bij dupilumab bij volwassen patiënten die deelnemen aan het ontwikkelingsprogramma voor astma. Artsen dienen te letten op vasculitis, verslechterende pulmonale symptomen, cardiale complicaties, en/of neuropathie die zich presenteren bij hun patiënten met eosinofiele. Patiënten die worden behandeld voor astma kunnen ernstige systemische eosinofiele reacties vertonen, soms met klinische tekenen van eosinofiele pneumonie of vasculitis die overeenkomt met eosinofiele granulomatose met polyangitis, aandoeningen die vaak worden behandeld met systemische corticosteroiden. Deze voorvallen hangen vaak, maar niet altijd, samen met het verlagen van de behandeling met orale corticosteroiden. Intestinale worminfecties: dupilumab kan invloed hebben op de reactie van het immuunsysteem op intestinale worminfecties, omdat het de IL-4/IL-13-signaltransductie blokkeert. Patiënten met bestaande intestinale worminfecties moeten daarvoor behandeld worden alvorens hun dupilumab opstart. Als patiënten geïnfecteerd raken gedurende de behandeling met dupilumab en zij reageren niet op een behandeling tegen intestinale wormen, stop dan met dupilumab tot de infectie is verholpen. Aan conjunctivitis gerelateerde voorvallen: patiënten die worden behandeld met dupilumab en die conjunctivitis ontwikkelen die zich niet met standaardbehandeling laat verhelpen, dienen een oogonderzoek te ondergaan. Patiënten met atopische dermatitis met comorbide astma: Patiënten die dupilumab gebruiken voor matig-ernstige tot ernstige atopische dermatitis en comorbide astma mogen hun behandeling voor astma niet aanpassen of stopzetten zonder hiervoor eerst met hun arts te overleggen. Patiënten met comorbide astma dienen zorgvuldig te worden opgevolgd na stopzetting van dupilumab. Vaccinatie: Levende en levende verzwakte vaccins dienen niet tegelijk met dupilumab te worden toegediend aangezien de klinische veiligheid en werkzaamheid niet zijn vastgesteld. Het is aanbevolen om patiënten te vaccineren met levende en levende verzwakte immunisaties in overeenstemming met de huidige richtlijnen voortgaand aan de behandeling met dupilumab. Interacties: Patiënten die met dupilumab worden behandeld, mogen gelijktijdig vaccinaties met inactieve of niet-levende vaccins ondergaan. Zwangerschap: Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van dupilumab bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductiviteit. Men zou dupilumab alleen bij zwangerschap moeten gebruiken als de potentiële voordelen opwegen tegen het potentiële risico voor de foetus. Bijwerkingen: Volwassenen met atopische dermatitis: Zeer vaak reacties op de injectieplaats. Vaak: conjunctivitis, orale herpes, eosinofiele, hoofdpijn, allergische conjunctivitis, oculaire pruritus, blefaritis. Adolescenten met atopische dermatitis: Het langtermijneffectprofiel van dupilumab waargenomen bij adolescenten was consistent met dat bij volwassenen met atopische dermatitis. Astma: Zeer vaak injectieplaatsroodheid, injectieplaatspijn, injectieplaatspruritus. Verpakking: Dupixent[®] 300 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit is verkrijgbaar in een verpakking met 2 voorgevulde spuiten (EU/1/17/1229/006). Dupixent 200 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde spuit is verkrijgbaar in een verpakking met 2 voorgevulde spuiten (EU/1/17/1229/001). Aflevering en vervoer: U.R. Financiering verloopt via add-on. Voor prijzen zie de Z-index tabel. Deze informatie is het laatste herzien in augustus 2019. Voor meer informatie zie de geregistreerde productinformatie. Houder van de vergunning voor het in de handel brengen: sanofi-aventis groupe. 54, rue La Boétie. 75008 Parijs – Frankrijk. Lokale vertegenwoordiger: sanofi-aventis Netherlands B.V. Tel: +31 20 245 4000.

SANOFI GENZYME

© 2017 Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals, Inc.

Sanofi Genzyme and Regeneron are committed to providing resources to advance research in dermatology in areas of unmet medical needs among patients with poorly controlled moderate-to-severe atopic dermatitis.

DUPIXENT[®]
(dupilumab) injectie

SANOFI/DPUS03/23

ALGEMEEN

Het Nederlands Tijdschrift voor Allergie, Astma en Klinische Immunologie (NTvAAKI) stelt zich ten doel de lezer (praktiserende allergologen, KNO-artsen, internisten, pulmonologen, dermatologen en kinderartsen met interesse of subspecialisatie in allergie en assistenten in opleiding of niet in opleiding, die werkzaam zijn binnen de Allergologie) in Nederland te voorzien van hoogkwalitatieve, praktische, vakinhoudelijke informatie en de toepassing van de laatste wetenschappelijke inzichten in de kliniek te bevorderen. De artikelen die worden aangeboden aan het NTvAAKI worden beoordeeld door experts (vakgenoten) voor publicatie. De geaccepteerde bijdragen worden door het redactie-secretariaat in overeenstemming gebracht met de huisstijl van het NTvAAKI.

Het NTvAAKI streeft naar actief taalgebruik (bijvoorbeeld: 'Jansen, et al. toonden aan' in plaats van 'Er werd aangetoond'). Het gebruik van 'wij' en 'ons' dient vermeden te worden.

REDACTIONELE FORMAT VAN DE DIVERSE RUBRIEKEN

1. Allergie

Deze rubriek bevat overzichtsartikelen en een astma-katern die een up-to-date-overzicht geven over de pathofysiologie, diagnostiek en behandeling van een allergische aandoening. Voorop staat hierbij dat de informatie die geboden wordt, toepasbaar en relevant is voor de dagelijkse praktijk. Het artikel mag maximaal 2.500 woorden bevatten, exclusief 25-30 referenties.

Opbouw van uw artikel:

- Titel (in het Nederlands en Engels)
- Samenvatting (in het Nederlands en Engels)
- Trefwoorden (in het Nederlands en Engels)
- Inleiding
- Bodytekst (graag naar eigen inzicht indelen)
- Conclusie (graag zonder verwijzingen naar referenties)
- Aanwijzingen voor de praktijk (praktische 'take home messages', 2-6 punten)
- Referenties
- Correspondentieadres, titel, geslacht en functie auteur(s)
- Disclaimer inzake belangenconflict/financiële ondersteuning door commerciële bedrijven (verklaring of u en/of de coauteurs in het verleden financiële ondersteuning heeft/hebben ontvangen of nog ontvangt/ontvangen van farmaceutische bedrijven, die de neutraliteit van uw bijdrage in het geding kunnen brengen).

2. Klinische Immunologie

In deze rubriek worden de laatste klinisch immunologische theorieën, begrippen en concepten besproken en vertaald naar de dagelijkse praktijk. Het artikel mag maximaal 2.500 woorden bevatten, exclusief 25-30 referenties. Uw bijdrage dient opgebouwd te worden zoals beschreven onder de rubriek 'Allergie'.

3. Richtlijnen en Protocollen

Deze rubriek, die niet bij elk nummer verschijnt, is bedoeld om nationale en internationale standpunten, richtlijnen en protocollen te behandelen. De inhoud kan variëren van breedgedragen consensusstukken vanuit nationale of internationale verenigingen tot minder formele standpunten en richtlijnen. Bijdragen in deze rubriek zijn bedoeld om de praktiserende arts handvatten te bieden voor zijn of haar klinische denken en handelen. Het artikel mag maximaal 2.500 woorden bevatten, exclusief 25-30 referenties. Uw bijdrage dient opgebouwd te worden zoals beschreven onder de rubriek 'Allergie'.

4. Uit de Kliniek

In de rubriek 'Uit de Kliniek' wordt een patiëntencasus besproken met de belangrijkste praktische aanwijzingen c.q. valkuilen voor de diagnostiek en het te volgen beleid naar de patiënt. Het artikel mag maximaal 1.500-2.000 woorden bevatten, exclusief 15-20 referenties. Uw bijdrage dient opgebouwd te worden zoals beschreven onder de rubriek 'Allergie'.

5. Klinische Trial

Deze rubriek bevat korte bijdragen van 500 tot maximaal 1.000 woorden (maximaal 2 pagina's A4) die een up-to-date-overzicht geven van nationale en/of internationale klinische trials alsmede een kort commentaar, waarin de klinische relevantie van de trial voor de dagelijkse praktijk in Nederland wordt besproken. Uw bijdrage dient zoals bovenstaand gestructureerd te worden, 'Aanwijzingen voor de praktijk' en 'Conclusie' zijn echter niet verplicht in deze rubriek.

6. Journal Scan

Deze rubriek bevat korte besprekingen (abstracts) van diverse, voor de klinische praktijk relevante, artikelen uit de internationale literatuur, vergezeld van een kort commentaar dat één en ander in perspectief van de Nederlandse praktijk plaatst. In totaal mag een abstract maximaal 500 woorden bevatten. Uw bijdrage dient als volgt gestructureerd te worden: Nederlandse titel, volledige referentie van het originele bronartikel, samenvatting van de inhoud van het becommentarieerde artikel, commentaar van de commentator.

7. Proefschriftbespreking

In deze rubriek worden besprekingen van recent verschenen dissertaties geplaatst. In totaal mag uw bijdrage maximaal 1.000 woorden bevatten, exclusief 10 referenties. De bijdrage dient als volgt opgebouwd te worden: Nederlandse titel, samenvatting van de gegevens van de promotie (datum van de promotie en aan welke universiteit, namen, titels en locaties van de promotors, uw eigen naam, initialen, geslacht, huidige functie en volledige adresgegevens, disclaimer), bodytekst naar eigen inzicht ingedeeld in diverse hoofdstukken en conclusie. Indien mogelijk kunt u enkele 'aanwijzingen voor de praktijk' toevoegen.

8. Appbespreking

Deze rubriek, die niet bij elk nummer verschijnt, bevat een korte bespreking van een beschikbare, voor de klinische praktijk relevante app, vergezeld van een kort commentaar. Het artikel mag maximaal 1.000 woorden bevatten. De bijdrage dient als volgt gestructureerd te worden: Nederlandse titel, samenvatting van de inhoud van de becommentarieerde app, commentaar van de commentator.

9. Mededelingenagenda

De agenda van het NTvAAKI staat open voor mededelingen van ziekenhuizen, beroepsverenigingen, congresorganisatiebureaus en onafhankelijke nascholingsinstituten. In de agenda worden activiteiten van verenigingen en geaccrediteerde bijeenkomsten op het gebied van Allergie gemeld die relevant zijn voor de lezersgroepen van het NTvAAKI. Ook aankondigingen van congressen (lokaal en internationaal), alsmede van geaccrediteerde, regionale nascholingsbijeenkomsten en dergelijke zijn welkom.

10. Ingezonden Brieven

Ingezonden brieven mogen maximaal een lengte hebben van 300 woorden. Als wordt gereageerd op een NTvAAKI-publicatie, dan dient uw reactie uiterlijk 4 weken na het verschijnen van de publicatie binnen te zijn bij het redactiesecretariaat. Tevens dient vermeld te worden op welke eerdere publicatie gereageerd wordt. De hoofdredacteur en uitgever behouden het recht inzendingen na deze termijn niet te publiceren.

Illustraties

Illustraties zijn van harte welkom. Illustraties, grafieken en tabellen graag als origineel bestand in PowerPoint of Illustrator (met bewerkbare tekst). Foto's of medisch beeldmateriaal als TIFF- of JPEG-bestand, minimaal 300 dpi van resolutie met een (minimale) afmeting van 8 x 8 cm of groter. Materialen dienen digitaal (per e-mail) te worden aangeleverd. Nummer de illustraties in de volgorde waarin ze in de tekst worden genoemd. Verklaar in het bijchrift alle symbolen, eenheden en afkortingen die in de figuur worden gebruikt.

Referenties

Geef verwijzingen naar de literatuur aan met nummers in de volgorde waarin de verwijzingen in de tekst voorkomen. Verwijzingen die in tabellen en figuurbijchriften voor het eerst voorkomen, krijgen het nummer dat overeenkomt met de eerste plaats in de tekst, waar naar de desbetreffende tabel of figuur wordt verwezen. Rangschik de literatuurlijst in overeenstemming met de verwijfsnummers in de tekst (vanaf nummer 1 olopend). Graag alle verwijfsnummers in superscript (aan het einde van de zin, na de punt) in de tekst opnemen.

Volg a.u.b. onderstaand voorbeeld voor de referenties:

Douwes J, Van Strien R, Doekes G, et al. Does early indoor microbial exposure reduce the risk of asthma? The Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy birth cohort study. J Allergy Clin Immunol 2006;117:1067-73.

Noem alle schrijvers als het er 3 of minder zijn. Indien er 4 of meer auteurs zijn, noem dan alleen de eerste 3 auteurs voluit, gevolgd door ', et al.'. Kort tijdschriftnamen af conform de 'Index Medicus'.

RICHTLIJNEN VOOR HET INZENDEN VAN KOPIJ PER POST OF PER E-MAIL

Het NTvAAKI volgt de uniforme voorschriften voor inzending naar biomedische tijdschriften.

Hieronder volgt een samenvatting van de belangrijkste richtlijnen.

Het artikel dient te worden aangeleverd in Word (versie 6.0 of hoger). Nummer de pagina's van uw bijdrage.

In alle gevallen gaarne meezenden:

- Correspondentieadres met telefoonnummer en faxnummer waarop de auteur tijdens werkuren bereikbaar is.
- Indien uw bijdrage reeds eerder is gepubliceerd of u van plan bent uw bijdrage in een ander tijdschrift te laten publiceren of aan een ander tijdschrift aan te bieden, dan stellen wij het op prijs hiervan op de hoogte te worden gesteld.
- Schriftelijke toestemming van betreffende uitgever(s) of personen voor gebruik van eerder gepubliceerd materiaal en van foto's waarop personen herkenbaar zijn. U dient zelf toestemming bij andere uitgevers aan te vragen voor het gebruik van materiaal uit eerdere publicaties.

Mochten er na het doornemen van deze instructies nog onduidelijkheden zijn, dan kunt u altijd contact opnemen met het redactiesecretariaat.

REDACTIESECRETARIAAT NEDERLANDS TIJDSCHRIFT VOOR ALLERGIE, ASTMA EN KLINISCHE IMMUNOLOGIE

Ariez BV

Redactiesecretariaat NTvAAKI
Westzijde 22, 1506 EE Zaandam
Telefoonnummer: +31 75 642 94 20
E-mailadres: ntvaaki@ariez.nl

BIJEENKOMSTEN IN NEDERLAND

- | | |
|------------------|--|
| 19-20 maart 2020 | Dermatologendagen 2020
Diligentia, Den Haag
Informatie: congresscare.com/congress/dermatologendagen-2020/ |
| 20 maart 2020 | NVvAKI - Nascholingsdag
Van der Valk Hotel Breukelen, Breukelen
Informatie: nwva-allergologie.nl/agenda/nvwaki-2/ |

INTERNATIONALE BIJEENKOMSTEN

- | | |
|-----------------------|---|
| 19-21 maart 2020 | Allergy school on anaphylaxis: etiology prevention and management
Izmir, Turkije
Informatie: eaaci.org/allergy-schools/allergy-school-on-anaphylaxis-etiology-prevention-and-management |
| 31 maart-2 april 2020 | Master Class on Perioperative Hypersensitivity
Verona, Italië
Informatie: eaaci.org/master-classes/master-class-on-perioperative-hypersensitivity |
| 2-4 april 2020 | DHM 2020 - Drug Hypersensitivity Meeting
Verona, Italië
Informatie: eaaci.org/focused-meetings/dhm-2020 |
| 30 april-2 mei 2020 | EADV Symposium
Porto, Portugal
Informatie: eadvporto2020.org |
| 20-24 mei 2020 | 12th International Congress on Autoimmunity
Athene, Griekenland
Informatie: autoimmunity.kenes.com/ |
| 6-10 juni 2020 | EAACI 2020
Londen, Verenigd Koninkrijk
Informatie: eaaci.org/eaaci-congresses/eaaci-2020 |
| 17-20 september 2020 | JSA/WAO Joint Congress 2020
Kyoto, Japan
Informatie: c-linkage.co.jp/jsawac2020/ |
| 15-17 oktober 2020 | FAAM 2020 – Food Allergy and Anaphylaxis Meeting
Manchester, Verenigd Koninkrijk
Informatie: eaaci.org/eaaci-events/focused-meetings/upcoming-focused-meetings.html |
| 15 oktober 2020 | EUROBAT 2020 – European consortium on Application of Flow Cytometry in Allergy
Manchester, Verenigd Koninkrijk
Informatie: eaaci.org/eaaci-events/focused-meetings/upcoming-focused-meetings.html |
| 22-24 oktober 2020 | ISAF 2020 – International Severe Asthma Forum
Rome, Italië
Informatie: eaaci.org/focused-meetings/isaf-2020 |

NU BESCHIKBAAR!
FASENRA PEN[®]
voor eenvoudige zelftoediening



Dit doet FASENRA[®] voor uw patiënten met ongecontroleerd ernstig eosinofiel astma



Krachtige exacerbatiereductie¹⁻⁴



Significante reductie van OCS gebruik^{1,4}



Wat doet ú?

AstraZeneca 

Fasenra[®]
(benralizumab) Subcutaneous
Injection 30 mg

FASENRA is geïndiceerd als aanvullende onderhoudsbehandeling bij volwassen patiënten met ernstig eosinofiel astma die onvoldoende onder controle is ondanks hoog gedoseerde inhalatiecorticosteroïden en langwerkende β -agonisten¹

Zie voor de verkorte bijsluiter en referenties elders in dit blad

Kan gedurende
het gehele jaar
gestart worden¹

Heeft als enige
graspollen
behandeling een
langetermijn en
ziektemodificerend
effect²

Wordt ondersteund
door uniek
therapietrouw-
programma



GRAZAX®

1. Schwab et al Clin Drug Investig DOI 10.1007/s40261-013-0115-8
2. Grazax SPC september 2018

NIEUW



Vraag nu de nieuwe
Allergie Actueel aan
over kruisreactiviteit
en homologie
Allergy solutions for life

