

Toch een plaats voor immunotherapie bij de behandeling van allergisch astma?

Bron: Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:568-75.

Auteur: prof. dr. F.W.J.M. Smeenk, Catharina ziekenhuis Eindhoven en School SHE, MUMC+

(*Ned Tijdschr Allergie & Astma* 2015:131-133)

Inleiding

Astma komt relatief vaak voor in de westerse bevolking. Geschat wordt dat 10-15% van de westerse bevolking astmaklachten heeft.¹ Over het algemeen kan astma goed behandeld worden met de beschikbare inhalatie-medicatie, waarvan inhalatiecorticosteroiden en langwerkende bèta-2-mimetica de hoeksteen vormen. Behandeling gaat volgens een stappenplan. Het op- dan wel afbouwen van de medicatie is afhankelijk van de stabiliteit van het astma bij de patiënt.² Niettemin blijkt een belangrijk deel van de patiënten een instabiel astma te hebben.³

Hoewel immunotherapie bij allergische rinoconjunctivitis een duidelijke plaats in het behandelingschema heeft, is dit voor allergisch astma niet het geval. In het verleden zijn slechts vier gecontroleerde studies verricht die het effect van subcutane immunotherapie (SCIT) met extracten van huisstofmijt (HSM) hebben onderzocht bij HSM-allergische astmapatiënten.⁴⁻⁷ Drie van deze vier studies vonden een positief effect van de interventie op relevante uitkomstmaten: Aas vond een verbetering in de ernst van bronchiale hyperreactiviteit⁴ en Blumberg vond een steroïdparend effect na twee jaar behandeling ten opzichte van placebo, maar dit effect was na drie jaar van therapie verdwenen.⁷ Een belangrijk nadeel van deze studies was bovendien het lage aantal geïncludeerde patiënten, met dienstegevolge een geringe power.

Een belangrijk nadeel van subcutane immunotherapie is het gevaar voor systemische, anafylactische reacties. Hoewel dit gelukkig niet vaak voorkomt, kunnen de consequenties daarvan echter groot zijn. Vandaar de ontwikkeling van producten die lokaal (sublinguaal) toegediend kunnen worden: 'sublingual immunotherapy' (SLIT). Met name voor graspollen zijn producten ontwikkeld die in grote, goed uitgevoerde grote dubbel-

blinde placebogecontroleerde (DBPC) studies positieve effecten hebben laten zien bij patiënten met door graspollen veroorzaakte allergische rinoconjunctivitis. Het bijwerkingenprofiel van deze producten bleek bijzonder gunstig te zijn.^{8,9}

ALK heeft recent nu ook een HSM-tablet ontwikkeld dat als SLIT gebruikt kan worden bij patiënten met een respiratoire allergie voor HSM.

Opzet van de studie⁵

Mosbech en collega's onderzochten de effectiviteit van deze HSM-SLIT-tablet in een DBPC-studie in een populatie van 604 patiënten met een licht tot matig ernstig HSM-allergisch astma (leeftijd ouder dan 14 jaar). Alle patiënten hadden tevens klachten van een HSM-allergische rinitis.

Voordat de patiënten werden ingesteld op de studie medicatie, werden zijn op geleide van de score van de *Asthma control questionnaire* (ACQ) ingesteld op de laagst mogelijke dosering budesonide (100-800 µg). De ACQ-score diende daarbij lager dan 1,5 te blijven. Vervolgens werden patiënten gedurende veertig weken behandeld met of een placebotablet of met een 1,3 of 6 SQ 'standardized quality' HSM-SLIT-tablet. Patiënten werden in de vier armen volgens een 1:1:1:1-ratio gerandomiseerd. Na veertig weken behandeling werd getracht opnieuw de dosering budesonide te verlagen tot de laagst mogelijke dosering op voorwaarde dat de ACQ-score lager dan 1,5 bleef. De primaire uitkomstmaat was de mate waarin de dosering budesonide verlaagd kon worden.

Resultaten

Alleen in de 6-SQ-HSM-SLIT-tabletarm kon met een significant lagere dosering budesonide ten opzichte van de placebogroep eenzelfde astmastabiliteit bereikt worden. In de 6-SQ-arm kon de dosering budesonide

met 208 µg/dag en in de placebogroep met 126 µg/dag verlaagd worden. Een reductie van 81 µg/dag (95%-BI 27-136 µg/dag; $p = 0,004$) ten opzichte van de placebogroep). In de 6-SQ-groep konden bij 21% van de patiënten de inhalaticorticosteroiden geheel gestopt worden; dit was in de placebogroep bij 15% van de patiënten het geval. Daarentegen moest de dosering budesonide bij 8% van de patiënten in de 6-SQ-groep en bij 15% van de patiënten in de placebogroep verhoogd worden.

Deze resultaten konden bereikt worden met een gunstig bijwerkingenprofiel. Er werden geen systemische bijwerkingen waargenomen. Het merendeel van de bijwerkingen was lokaal van aard (jeuk in de mond, zwelling/oedeem van de mond, irritatie van de keel) en was zelden een reden om de therapie te staken.

Conclusie

Op grond van deze resultaten concludeerden de auteurs dat de effectiviteit van de 6-SQ-HSM-SLIT-tablet vergeleken met placebo bij patiënten met een licht tot matig ernstig astma was aangetoond gezien de significante dosisreductie die bereikt kon worden met de 6-SQ-tablet ten opzichte van placebo.

Commentaar

Voor het eerst is nu in een groot DBPC-onderzoek aangetoond dat immunotherapie door middel van deze 6-SQ-HSM-SLIT-tablet effectief is bij de behandeling van patiënten met een HSM-allergisch astma (en rinitis). Hoewel het effect bescheiden lijkt (dosisreductie van 81 µg/d), moeten we ons wel realiseren dat in deze studie ook patiënten met een licht allergisch astma geïnccludeerd konden worden met een onderhoudsdosering budesonide van slechts 100 µg/d. De ruimte voor dosisreductie is bij deze patiënten natuurlijk kleiner dan wanneer men alleen patiënten met een dosering hoger dan bijvoorbeeld 400 µg/d had toegelaten.

Een tweede vraag die zich voordoet, is of men met een hogere dosering van allergeen in de HSM-SLIT-tablet niet een groter effect zou kunnen bereiken. Het gunstige bijwerkingenprofiel lijkt namelijk hogere doseringen mogelijk te maken. Inmiddels is dan ook in een tweede DBPC-studie bij patiënten met een nu matig ernstig HSM-allergisch astma het effect van de 12-SQ-HSM-SLIT-tablet onderzocht (de resultaten zijn helaas alleen nog in abstractvorm beschikbaar). Daaruit blijkt dat de 12-SQ-tablet vergeleken met placebo het risico op een volgende matige tot ernstige astma-exacerbatie significant kan verlagen met 34%.¹⁰

Ten derde dient de mate van steroïdreductie die met

deze vorm van SLIT bereikt zal kunnen worden afgezet te worden tegen de reductie die verkregen kan worden met diverse andere 'add-on'-behandelingen, zoals langwerkende bèta-2-mimetica¹¹ en langwerkende anticholinergica.^{12, 13}

Tot slot is het indicatiegebied voor de behandeling met SQ-HSM-SLIT nog niet helemaal uitgekristalliseerd. In ieder geval blijkt de behandeling veilig en effectief bij HSM-allergische astmapatiënten, al dan niet met een allergische rinitis, die matig stabiel ($ACQ < 1,5$) zijn ondanks instelling op een matige dosis inhalaticorticosteroiden. Een belangrijk exclusie criterium in deze studies was voorts dat patiënten drie maanden voorafgaande aan de instelling op SLIT geen ernstige exacerbatie mochten hebben doorgemaakt en dat zij bij het starten van de behandeling geen actieve (bovenste) luchtweginfectie mochten hebben.

Prangende vragen die voorts nog open blijven staan zijn:

- Kunnen met langduriger behandeling van de patiënten met deze HSM-SLIT-tablet nog betere resultaten bereikt worden?
- Wat is de optimale therapieduur? Zal dit hetzelfde blijken te zijn als bij SCIT (drie jaar)?
- Zullen de effecten, net als bij SCIT, na staken van SLIT ook langdurig aanhouden?
- Wat zal de uiteindelijke plaats worden van deze vorm van therapie in het GINA-stappenbehandelingsplan?

Samenvattend hebben we hier te maken met een nieuwe veelbelovende ontwikkeling met een nieuwe therapeutische invalshoek op het gebied van de behandeling van HSM-allergische astmapatiënten. Verder onderzoek zal echter de definitieve plaats hiervan in de behandeling van deze patiënten duidelijk moeten maken en hopelijk een antwoord kunnen geven op de genoemde vragen.

Referenties

1. NVALT. *Respiratoire allergie. Alphen aan de Rijn: Van Zuiden Communications, 2007.*
2. *From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2015. Beschikbaar via: <http://www.ginasthma.org>.*
3. Demoly P, Annunziata K, Gubba E, et al. *Repeated cross-sectional survey of patient-reported asthma control in Europe in the past 5 years. Eur Respir Rev 2012;21:66-74.*
4. Aas K. *Hyposensitization in house dust allergy asthma. A double-blind controlled study with evaluation of the effect on bronchial sensitivity to house dust. Acta Paediatr Scand 1971;60:264-8.*
5. Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, et al. *Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy*

tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:568-75.

6. Vooren PH. Dubbelblinde desensitatie bij astma. *Ned Tijdschr Geneesk* 1969;113:2127-8.

7. Blumberg G, Groes L, Haugaard L, Dahl R. Steroid-sparing effect of subcutaneous SQ-standardised specific immunotherapy in moderate and severe house dust mite allergic asthmatics. *Allergy* 2006;61:843-8.

8. Durham SR, Emminger W, Kapp A, et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2012;129:717-25 e5.

9. Didier A, Bons B. Safety and tolerability of 5-grass pollen tablet sublingual immunotherapy: pooled analysis and clinical review. *Expert opinion on drug safety* 2015;14:777-88.

10. Virchow JC, Backer V, Kuna P, et al. SQ HDM SLIT-tablet is

effective in the treatment of allergic asthma; results from a DBPC phase III trial (MITRA). *Allergy* 2014;69(Suppl 99):183.

11. Busse W, Koenig SM, Oppenheimer J, et al. Steroid-sparing effects of fluticasone propionate 100 microg and salmeterol 50 microg administered twice daily in a single product in patients previously controlled with fluticasone propionate 250 microg administered twice daily. *The Journal of allergy and clinical immunology* 2003;111:57-65.

12. Kerstjens HA, Casale TB, Bleecker ER, et al. Tiotropium or salmeterol as add-on therapy to inhaled corticosteroids for patients with moderate symptomatic asthma: two replicate, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, active-comparator, randomised trials. *The Lancet Respiratory medicine* 2015;3:367-76.

13. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, et al. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *The New England journal of medicine* 2012;367:1198-207.