

## SUBCUTANE IMMUNOTHERAPIE MET HUISSTOFMIJT-ALLERGOÏD BIJ PATIËNTEN MET ATOPISCHE DERMATITIS. EEN PILOTSTUDIE

**Bron** Bussmann C, Maintz L, Hart J, Allam JP, Vrtala S, Chen KW, et al. Clinical improvement and immunological changes in atopic dermatitis patients undergoing subcutaneous immunotherapy with a house dust mite allergoid: a pilot study. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1277-85.

**Door** Dhr. dr. H. de Groot, internist-allergoloog, Erasmus MC, Rotterdam

### Samenvatting

Subcutane immunotherapie (SCIT) is effectief voor rinoconjunctivitis en astma op basis van pollen en huisstofmijten. In alle richtlijnen staat atopische dermatitis (AD) als relatieve contra-indicatie, mede omdat er nog weinig bewijs is voor klinische effectiviteit in deze patiëntengroep en er vaak een opvlamming ontstaat van het eczeem door de allergeeninjecties.<sup>1</sup>

Recentelijk is een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie verschenen die een gunstig effect laat zien van SCIT bij 89 volwassen patiënten met matig eczeem (SCORAD >40) en een monoallergie voor huisstofmijten.<sup>2</sup> Er werden wel lagere doseringen allergeenextract gegeven om opvlamming van eczeem te voorkomen (tot maximaal een vijfde deel van de normale onderhoudsdosering). Er was een uitval van 38 patiënten op basis van non-compliance.

Om het optreden van bijwerkingen te voorkomen, zouden allergoïden een plaats kunnen hebben. Allergoïden zijn een modificatie van het allergeen, waardoor de immunogeniciteit behouden blijft bij een lagere allergeniciteit.

In deze open pilotstudie werden de effectiviteit, de veiligheid en de optredende immunologische veranderingen door een injectiekuur met huisstofmijt-allergoïd in een groep van AD-patiënten geëvalueerd. Het doel was 1) patiënten te kunnen selecteren die mogelijk baat zouden hebben bij deze behandeling en 2) immunologische parameters te vinden om objectief de effectiviteit bij AD-patiënten te kunnen monitoren.

Hiertoe werden 25 patiënten (leeftijd 5–65 jaar, gemiddeld 31 jaar) met een IgE-gemedieerde allergie voor huisstofmijt geïncubeerd. De meeste patiënten hadden tevens rinoconjunctivitis en/of astma. Tweederde had, meer dan 6 maanden voor het begin van deze studie, mijtwerende matrashoezen aangeschaft.

Ernst van eczeem werd vastgesteld met de subjectieve en objectieve SCORAD-metingen. Er golden de standaard exclusiecriteria voor subcutane immunotherapie; het merendeel van de patiënten had tevens een sensibilisatie voor dander en pollen. Behandeling bestond uit glutaaraldehydebehandelde mijtextracten van de firma Leti uit Spanje: tijdens de opbouwfase 4x wekelijks en vervolgens, in de onderhoudsfase, maandelijks een injectie bestaande uit 8,5 µg Der p 1 en 6,2 µg Der f 1.

Na de opbouwfase was de objectieve SCORAD significant gedaald van 33,2 naar 27,5; de subjectieve score daalde eveneens significant van 39,6 naar 33,3. Na 28 weken waren deze waarden verder gedaald naar 13,1 en 16,5, om weer een stijgende lijn te vertonen na 32 weken behandeling. Verdere follow-up is niet verricht. De kuur werd goed verdragen. Twee patiënten stopten in de beginfase vanwege bijwerkingen; in de onderhoudsfase stopten 4 patiënten door gebrek aan tijd.

Immunologisch gebeurde er veel: afname van allergeenspecifiek IgE, stijging van allergeenspecifiek IgG4 en met name inductie van tolerantie (stijging van IL-10) en afname van pro-inflammatoire markers van eczeem (daling van IL-16 en de chemotactische mediators TARC/CCL17).

De schrijvers concluderen dat er een klinische verbetering is van 60%, en dit is meer dan de gebruikelijke 30-40% placebo-effecten uit eerdere studies. Verder was opvallend dat patiënten met een positieve 'atopie patch test' voor huisstofmijten vooraf, een beter effect hadden van deze behandeling. De klinische effectiviteit werd in hun ogen bevestigd door de resultaten uit het immunologisch onderzoek. Wel benadrukken zij dat een en ander uiteraard in de toekomst uitgezocht dient te worden in grotere, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies,

alvorens subcutane immunotherapie met allergoïd geadviseerd kan worden aan AD-patiënten.

### Commentaar

De studie was open, niet-gerandomiseerd en niet-placebogecontroleerd. Er waren slechts weinig patiënten, met een enorme leeftijdsspreiding, en een totale uitval van 24%. Het is niet goed mogelijk om in deze studie het effect los te zien van de normale variatie in SCORAD die patiënten met eczeem ondervinden door de seizoenen. De variatie kan overeenkomen met de normale verbetering die patiënten met een huisstofmijtallergie ondervinden in het droge, warme seizoen en verslechtering in het voch-

tige herfstseizoen. Zoals de auteurs schrijven, is het wachten op goede, grote, gerandomiseerde klinische studies alvorens deze behandeling te overwegen bij AD-patiënten.

### Referenties

1. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:558-62.
2. Werfel T, Breuer K, Ruéff F, Przybilla B, Worm M, Greve M, et al. Usefulness of specific immunotherapy in patients with atopic dermatitis and allergic sensitization to house dust mites: a multi-centre, randomized dose-response study. *Allergy* 2006;61:202-5.

## PATHOFYSIOLOGIE VAN NACHTELIJK KRABBE BIJ KINDEREN MET ATOPISCH ECZEEM: ROL VAN 'BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR' EN 'SUBSTANCE P'

**Bron** Hon KL, Lam MC, Wong KY, Leung TF, Ng PC. Pathophysiology of nocturnal scratching in childhood atopic dermatitis: the role of brain-derived neurotrophic factor and substance P. *Br J Dermatol* 2007;157:922-5.

**Door** Dhr. dr. R.A. Tupker, dermatoloog, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

### Samenvatting

Neuro-immuunmediatoren, zoals 'brain-derived neurotrophic factor' (BDNF) en 'substance P' (SP), zouden een pathofysiologische rol spelen bij atopisch eczeem en ook betrokken zijn bij jeuksensatie. Het serumgehalte van BDNF is verhoogd bij eczeempatiënten, wat gecorreleerd is met de ernst. SP is ook van belang bij atopisch eczeem, en eveneens gecorreleerd met de ernst.

Bij het beoordelen van de eczeemactiviteit wordt in klinische trials vaak gebruik gemaakt van de SCORAD-index, die bestaat uit een objectieve maat voor uitgebreidheid en ernst, en subjectieve maten voor jeuk en slapeloosheid. Voor deze laatste maten wordt gebruik gemaakt van een 'visual analogue scale', die meestal ingevuld wordt door de ouders als het om jonge kinderen gaat. De vraag is nu hoe betrouwbaar deze maten zijn. De auteurs beschreven daartoe al in voorgaand onderzoek een apparaatje dat om de pols gedragen wordt, waarmee op niet-invasieve wijze de polsbewegingen worden geregistreerd.

Het doel van hun huidige onderzoek is om na te gaan in hoeverre het serumgehalte van BDNF en SP geassocieerd is met deze polsbewegingen, SCORAD-scores, kwaliteit van leven ('Children's Dermatology Life Quality Index', CDLQI) en andere laboratoriumparameters waarvan bekend is dat ze correleren met eczeemactiviteit: 'cutaneous T-cell attracting cytokine' (CTACK) en 'thymus and activation regulated chemokine' (TARC).

Tijdens de slaap werd de 'Digitrack monitor' om de dominante pols gedaan. Hieruit werden de gemiddelde polsactiviteit en frequentiespecifieke activiteiten gedurende de eerste 3 uur slaap berekend.

Achtentwintig kinderen werden onderzocht (gemiddelde leeftijd 11 jaar), van wie 25 een matig-ernstig tot ernstig eczeem hadden. BDNF was redelijk gecorreleerd met de SCORAD-index ( $r=0,478$ ), maar niet met de subjectieve delen ervan. Een redelijke correlatie was er ook tussen enerzijds BDNF en SP en anderzijds de CDLQI (respectievelijk  $r=0,522$  en  $r=0,441$ ). BDNF en SP waren beide sterk gecorre-

leerd met de gemiddelde polsactiviteit (respectievelijk  $r=0,905$  en  $r=0,925$ ) en frequentiespecifieke activiteiten (respectievelijk  $r=0,826$  en  $r=0,980$ ). BDNF en SP vertoonden een redelijke correlatie met TARC (respectievelijk  $r=0,461$  en  $r=0,426$ ), maar geen correlatie met CTACK, totaal IgE en aantal eosinofielen. CTACK bleek niet gecorreleerd met enige andere parameter. TARC was redelijk gecorreleerd met de objectieve SCORAD-maten, CDLQI en gemiddelde polsactiviteit.

De auteurs betogen dat hun polsactiviteitmethode geschikt is als aanvulling op de objectieve SCORAD-uitkomsten, omdat deze een accurate weergave is van het daadwerkelijke krabgedrag 's nachts, en daarmee beter de mate van jeuk en slapeloosheid aangeeft dan de tot nu toe gebruikte visual-analogue schalen. De serumgehalten van BDNF en SP zouden ook laboratoriumparameters zijn die goed overeenkomen met eczeemactiviteit.

#### Commentaar

Er is inderdaad een probleem met de scores voor jeuk en slapeloosheid in de SCORAD-index, aangezien er sprake is van subjectiviteit en onnauwkeurigheid;

temeer daar de beoordeling ervan vaak bij de ouders ligt. In een recente publicatie is er om die reden voorgesteld om op een andere wijze de SCORAD te meten, namelijk zonder de subjectieve maten. De hier beschreven studie heeft genoemde onnauwkeurigheid goed bewezen. Het registreren van polsbewegingen zou dan ook een veelbelovende, objectieve maat kunnen betekenen voor de mate van jeuk, wat in wezen een subjectief fenomeen is. De polsbewegingmethode is alleen nog door de auteurs zelf gebruikt. Het wachten is op bevestiging van andere groepen. Hetzelfde geldt voor de waarde van BDNF en SP als voorspeller van eczeemactiviteit.

Overigens is het mijns inziens niet zo dat een bepaalde parameter een zo hoog mogelijke correlatie dient te vertonen met zoveel mogelijk al bestaande parameters van eczeemactiviteit. Atopisch eczeem is een aandoening waarvan de pathogenese nog niet geheel duidelijk, maar in ieder geval zeer complex is. Eczeemactiviteit zou zich kunnen uiten in meerdere facetten, die onderling niet noodzakelijkerwijs gecorreleerd hoeven te zijn. In dat opzicht dient men niet te snel een parameter overboord te gooien, louter omdat deze onvoldoende zou correleren met andere parameters.