

Immunotherapie bij inhalatie-allergie: is uitkomst te voorspellen?

Immunotherapy as treatment for respiratory allergy: can we predict the outcome?

Dr. M.C.F.J. de Rotte¹, mw. dr. H.C. Hafkamp², mw. J.M. Kruyt², mw. dr. M.R. Batstra³, mw. dr. L.E. Bakker-Jonges³

SAMENVATTING

Het voorspellen van de effectiviteit van immunotherapie (IT) als behandeling van allergische rinitis is moeilijk. In deze studie wordt onderzocht of het bepalen van specifiek-IgE (sIgE) tegen allergeencomponenten, een objectieve follow-up van huidtests en/of het bepalen van een klinische score behulpzaam zijn om de respons op IT bij een persisterende allergische rinitis te voorspellen en te vervolgen. In de patiëntenpopulatie die was geselecteerd voor immunotherapie van de afdeling KNO-heelkunde van de Reinier-Haga Groep voegde het bepalen van sIgE tegen allergeencomponenten van gras- en boompollen niets toe aan de voorspelling of deze patiënten reageren op IT. Patiënten die op basis van anamnese en reguliere sIgE-tests geselecteerd werden voor IT waren positief voor sIgE tegen de belangrijkste allergenen. De huidtest was een goede objectieve maat om de reactie op IT te vervolgen. De subjectieve klinische score correleerde ook significant met de respons op IT.

(NED TIJDSCHR ALLERGIE & ASTMA 2018;18:30-36)

SUMMARY

The effect of immunotherapy as treatment of allergic rhinitis is difficult to predict. In this study we set out to determine whether detection of specific IgE (sIgE) against allergen components, objective follow-up of skin prick tests and/or clinical score by physicians is helpful to predict the outcome of response to immunotherapy. Levels of sIgE against several allergen components of grass pollen and tree pollen were not different from sIgE grass pollen and tree pollen mixture sIgE. All patients showed reaction against the major allergens. However, the skin prick test showed to serve as an objective measuring tool for immunotherapy response follow-up. This response correlated also significantly with the clinical observation scores of the physicians.

INLEIDING

Bij een allergie tegen boom- en/of graspollen kan immunotherapie (IT) sublinguaal (SLIT) of subcutaan (SCIT) als behandeling worden ingezet om de klachten van de allergische rinitis te verminderen. SCIT is langdurig en intensief: 3-5 jaar iedere maand een injectie, na een opstartfase van circa 15 weken waarin patiënten elke week een injectie met oplopende dosering allergenen toegediend krijgen. Het

besluit om SCIT te starten wordt gebaseerd op de klinische presentatie, een positieve huidtest op boom- en/of graspollen en/of een positieve serologische test op boom- en/of graspollen.

Bij de serologische sIgE-test worden doorgaans extracten van hele allergenen gebruikt. In deze extracten zitten behalve klinisch relevante ('major') allergenen ook kruisreagerende ('minor') allergenen die minder duidelijk geassocie-

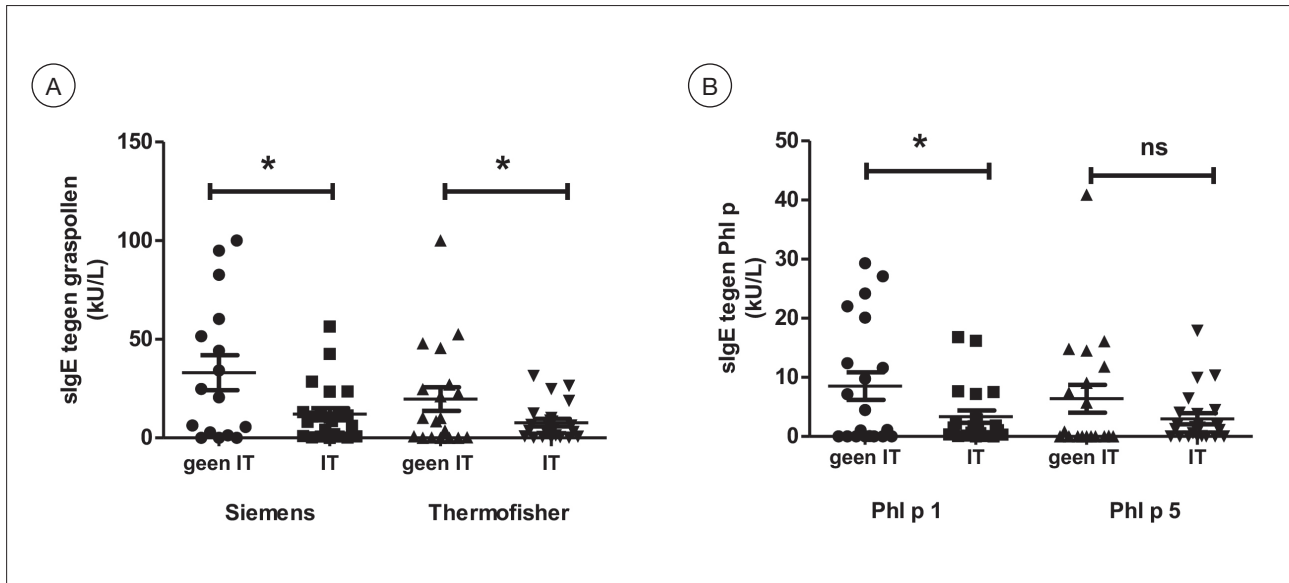
¹klinisch chemicus, SCAL Medische Diagnostiek, Leiden (destijds aios klinische chemie, Erasmus MC, Rotterdam), ²KNO-arts, afdeling KNO, Reinier de Graafgroep, Delft, ³medisch immunoloog, Reinier-Haga MDC, Delft.

Correspondentie graag richten aan: mw. dr. L.E. Bakker-Jonges, Reinier-Haga MDC- Immunologie, Postbus 5010, 2600 GA Delft, e-mailadres: l.bakker@rdgg.nl

Belangenconflict: geen gemeld. **Financiële ondersteuning:** geen gemeld.

Trefwoorden: allergeencomponenten, allergische rinitis, huidtests, immunotherapie, specifiek-IgE.

Keywords: allergen components, allergic rhinitis, immunotherapy, skin prick tests, specific IgE.



FIGUUR 1. Reactie tegen graspollen. De concentratie van specifiek-IgE (sIgE) tegen de graspollenmengsels van de verschillende fabrikanten (A) en major grasallergenen Phl p 1 en Phl p 5 (B) is weergegeven voor patiënten die voor immunotherapie (IT) waren geselecteerd maar het nog niet hadden ontvangen, en voor de patiënten die IT ondergingen. De uitkomst van de student T-test is weergegeven. ns= niet significant, *= significant verschil $p < 0,05$

eerd zijn met klinische verschijnselen. IT is vooral gericht tegen de major allergenen, omdat deze gerelateerd zijn aan klinische klachten. Schmid-Grendelmeier heeft beschreven dat patiënten die IgE-antistoffen hebben tegen major allergenen een goede respons op IT laten zien, terwijl patiënten met een IgE-gemedieerde respons tegen minor allergenen geen verbetering van hun klachten hadden.¹ Sensibilisatie die exclusief tegen minor allergenen (polcalicin/profiline) is gericht komt voor bij circa 10-25% van de patiënten met allergische rinitis, en bij hen zou IT dan ook niet geïndiceerd zijn.² Met behulp van een specifiek-IgE (sIgE)-bepaling tegen allergeenextracten is het niet mogelijk onderscheid te maken tussen sensibilisatie voor major of minor allergenen. Met de bepaling van sIgE tegen allergeencomponenten kan dit onderscheid wel worden gemaakt.³ De uitkomst van de beschreven studie van Schmid-Grendelmeier is gebaseerd op een vragenlijst naar klinische verschijnselen, wat een subjectieve maat is.¹ Een objectieve maat om te bepalen of er respons is op de IT is er op dit moment niet.

Vanwege de langdurige en intensieve aard van IT is er behoefte aan een objectieve parameter die het succes van IT kan voorspellen of de respons op therapie kan meten. Daarom werd in deze studie onderzocht of een herhaalde huidtest met gras- en boompollen als objectieve maat voor respons op therapie kan worden ingezet. Daarnaast is een gestandaardiseerde klinische score bepaald als maat voor klinische respons.

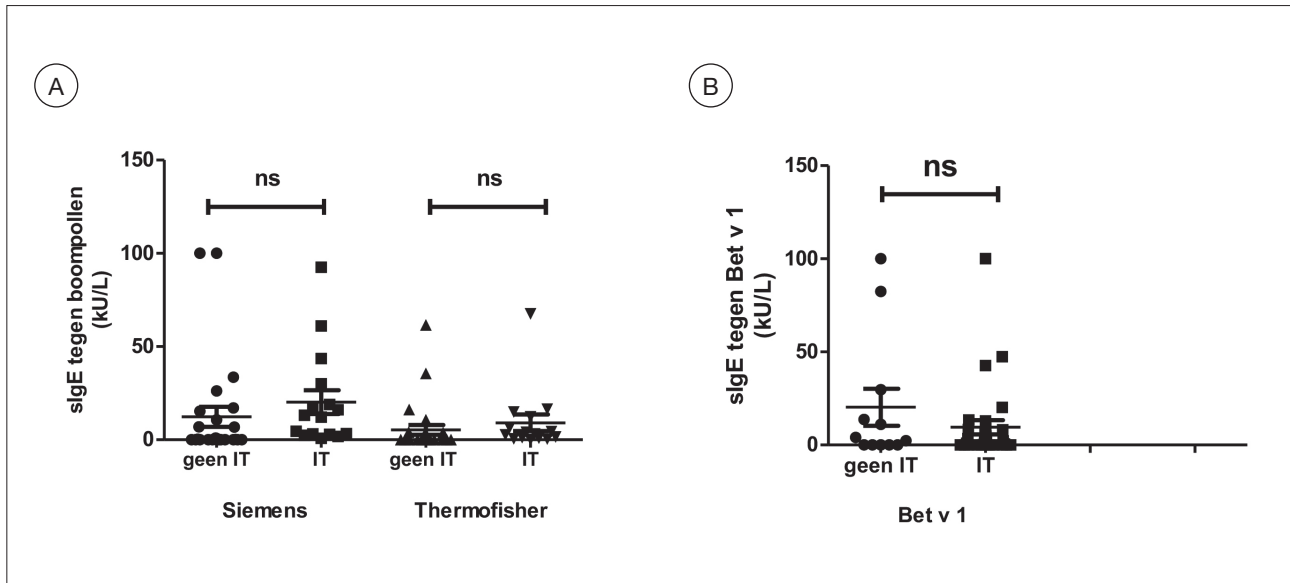
Het doel van deze studie was bepalen of sIgE tegen allergeencomponenten bij volwassen patiënten vanuit Reinier Haga Groep – locatie Delft die IT krijgen (of hiervoor geselecteerd zijn) voor boom- en/of graspollenallergie een goede voorspeller is voor de reactie op IT. Daarnaast werd onderzocht of de huidtest en gestandaardiseerde klinische score als responsmaat hiervoor gehanteerd kunnen worden.

METHODEN
PATIËNTEN

Negenenveertig volwassenen met persisterende allergische rinitis die IT hadden ondergaan of die IT zouden ondergaan voor allergie tegen huisstofmijt, gras- en/of boompollen werden retrospectief geïncludeerd. Vierentwintig ontvingen een combinatie-IT (graspollen, boompollen en/of huisstofmijt), 13 een monotherapie voor gras- of boompollen en 12 patiënten ontvingen nog geen IT.

SEROLOGIE

Van alle patiënten werd 1 buis stolsbloed afgenomen. Het aantal dagen tot of het aantal dagen na de start van de IT op het moment van afname werd geregistreerd. Waarden van sIgE tegen boompollen- en graspollenmengsels werden met 2 methoden bepaald (Immulite; Siemens Healthcare Diagnostics, Verenigde Staten, en ImmunoCAP; Thermo Fisher Scientific, Verenigde Staten) met een fluorescentenzymimmunoassay. Alle waarden van sIgE tegen de aller-



FIGUUR 2. Reactie tegen boompollen. De concentratie van specifiek-IgE (sIgE) tegen de boompollenmengsels van de verschillende fabrikanten (A) en major boompollenallergeen Bet v 1 (B) is weergegeven voor patiënten die voor immunotherapie (IT) waren geselecteerd maar het nog niet hadden ontvangen, en voor patiënten die IT ondergingen. De uitkomst van de student t-test is weergegeven. ns= niet significant.

geencomponenten van gras- en boompollen werden bepaald op ImmunoCAP 250 (Thermo Fisher Scientific, Verenigde Staten). Voor graspollen werden Phl p 1 en Phl p 5 als major allergenen beschouwd, en Phl p 7 en Phl p 12 als minor allergenen. Voor boompollen was Bet v 1 het major allergeen, en werden Bet v 2 en Bet v 4 als minor allergenen beschouwd. Voor alle serologietests werd een waarde van $>0,35$ kU/l IgE aangehouden als een positief resultaat, conform de grenzen opgegeven door de fabrikanten.

UITKOMSTPARAMETERS

HUIDTESTS

Van alle geïncludeerde patiënten werden retrospectief de resultaten van de huidtests teruggezocht van voor en na IT of de laatst uitgevoerde test indien IT nog niet was afgerond. Het aantal dagen tot aan of na de IT werd hierbij geregistreerd. Intracutane huidtests werden gestandaardiseerd uitgevoerd met gras- en/of boompollen (Alutard SQ, ALK-Abello BV, Almere) en uitgedrukt als ratio ten opzichte van de positieve (histamine)controle.⁴ Het verschil tussen de histaminratio's voor en na (of tijdens) IT werd geregistreerd.

KLINISCHE SCORE

Van 34 patiënten werd door 2 KNO-artsen onafhankelijk retrospectief een lokale gestandaardiseerde vragenlijst ingevuld met betrekking tot de ernst van de rinitis. Gegevens

hiervoor werden afgeleid uit het patiëntendossier. Uit de vragenlijsten werd de klinische score berekend. Hierbij was een score van 0 gelijk aan maximale allergieklachten en een score van 10 gelijk aan geen allergieklachten. Een toename van de klinische score was een maat voor afname van de allergische klachten.

STATISTIEK

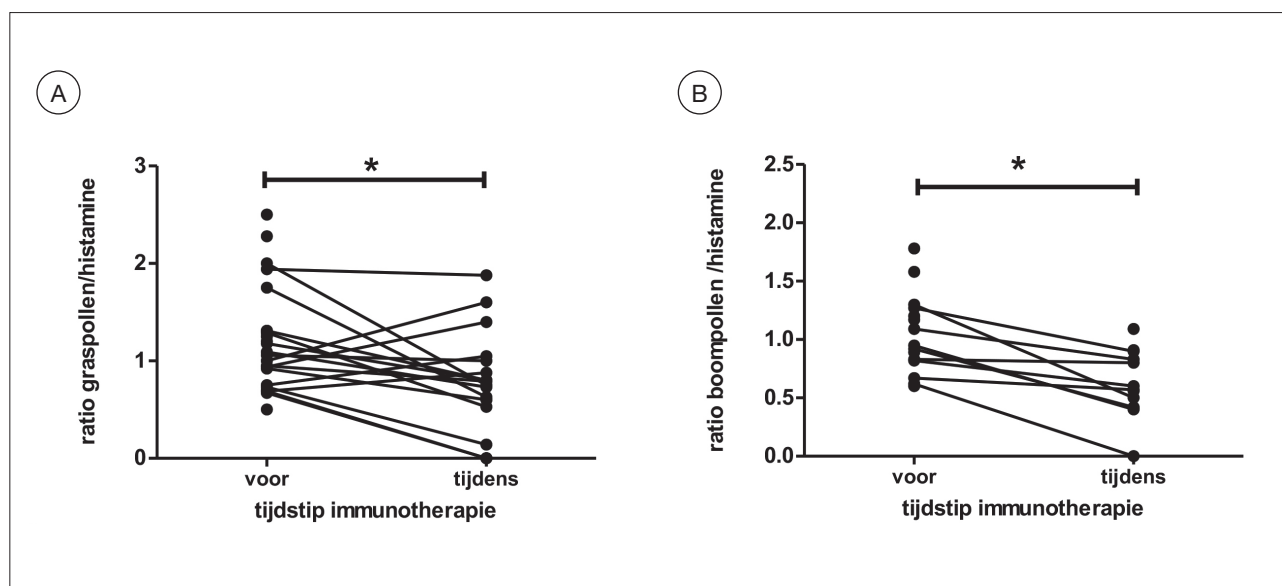
Patiënten werden onderverdeeld in IT minder dan 2 jaar geleden gestart, IT meer dan 2 jaar geleden gestart en IT nog niet gestart. Statistische analyse voor de serologietests en klinische scores werd uitgevoerd met behulp van IBM SPSS Statistics Data Editor en Graphpad. De verschillende tests staan weergegeven in de legenda's bij de grafieken.

RESULTATEN

REACTIES TEGEN GRASPOLLEN

De concentraties van sIgE tegen de graspollenmengsels gemeten op beide systemen zijn in *Figuur 1A* opgesplitst voor patiënten die wel en geen IT hadden ontvangen op moment van bloedafname. De concentratie sIgE tegen graspollen is bij patiënten zonder IT significant hoger dan tijdens of na IT. Dit geldt voor de graspollenmengsels van beide fabrikanten.

Bij slechts 1 patiënt was er een verschil in interpretatie van de sIgE-uitkomst gemeten op beide systemen. Het verschil was verwaarloosbaar klein: sIgE van 0,58 kU/l bij Siemens (Immulite) en 0,31 kU/l bij Thermofisher (ImmunoCAP)



FIGUUR 3. Huidtest en respons op immunotherapie (IT). De ratio van de huidpriktests per individuele patiënt voor en tijdens IT is weergegeven voor patiënten met IT tegen graspollen (A) en IT tegen boompollen (B). De uitkomst van de gepaarde Student T-test is weergegeven. *= statistisch significant $p < 0,05$.

bij een cut-off voor positiviteit van 0,35 kU/l op beide systemen. sIgE tegen allergeencomponenten konden bij deze patiënt niet worden aangetoond, en de huidtest voor graspollen was negatief. Er was wel sIgE tegen boompollen bij deze patiënt aantoonbaar met beide systemen.

Bij 4 patiënten werd sIgE tegen het minor allergeen Phl p 12 (spreiding 0,55-3,91 kU/l) gezien, maar deze patiënten waren ook allemaal positief voor sIgE tegen de beide major allergenen Phl p 1 (spreiding 2,88- 29,3 kU/l) en Phl p 5 (spreiding 2,12-40,9 kU/l). Ook de huidtest voor graspollen was positief, evenals de beide graspollenmixen. Er werd bij geen van deze patiënten sIgE tegen Phl p 7 aangetoond.

De concentratie sIgE tegen het major graspollenallergeen Phl p 1 was significant hoger bij patiënten die nog geen IT had gekregen in vergelijking met de patiënten die al gestart waren met IT. Voor de concentratie sIgE tegen Phl p 5 was er tussen deze 2 groepen geen verschil (zie *Figuur 1B* op pagina 31).

REACTIES TEGEN BOOMPOLLEN

In *Figuur 2A* (pagina 32) zijn de concentraties van sIgE tegen boompollen weergegeven, opgesplitst voor de patiëntengroepen die wel of niet IT hadden ontvangen. Er was geen significant verschil in de concentratie sIgE tegen het boompollenextract van de patiënten die nog geen IT hadden ontvangen ten opzichte van de patiënten die al bezig waren met IT.

Ook de concentratie sIgE tegen de major allergeencomponent Bet v 1 verschilde niet significant tussen de verschillende groepen (zie *figuur 2B*). Vijf van de 42 patiënten hadden een reactie tegen het minor allergeen Bet v 2. Hiervan hadden slechts 2 patiënten ook een reactie met het major allergeen Bet v 1. Bij 3 patiënten die alleen sIgE tegen Bet v 2 hadden was de sIgE-reactie op de mixen laag (0,38-0,52 kU/l), evenals de huidtest voor de boompollen. Alle patiënten hadden een sterk positieve reactie op de graspollenmengsels en werden alleen behandeld met IT voor graspollen.

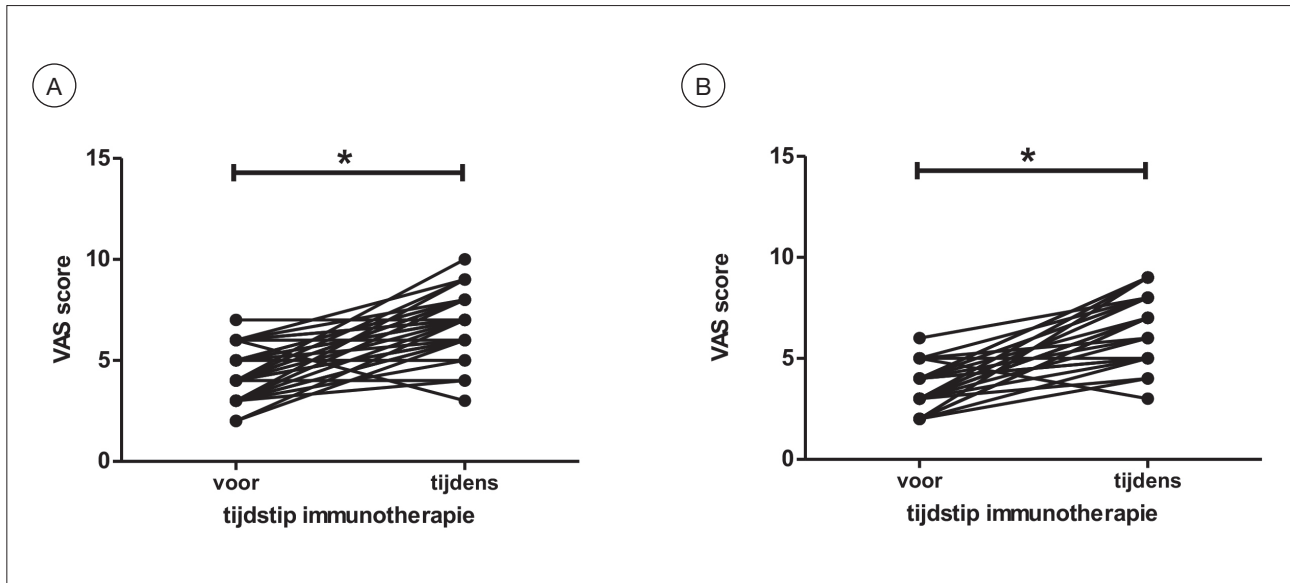
HUIDTESTS

Bij 17 van de 27 patiënten die IT voor graspollen kregen is voor de start van IT en tijdens IT een huidtest uitgevoerd. De graspollen/histaminratio voor en tijdens IT is weergegeven in *Figuur 3A*. Er was een significante afname van de ratio van de kwaddel in de tijd ($p=0,02$).

Bij 9 van de 19 patiënten die IT voor boompollen ontvingen is eveneens voor de start van IT en tijdens IT een huidtest uitgevoerd. De boompollen/histaminratio voor en tijdens IT is weergegeven in *Figuur 3B*. Er was hier eveneens een significante afname zichtbaar ($p=0,002$).

KLINISCHE SCORE

In *Figuur 4* is per patiënt de klinische score voor en na IT weergegeven. Hoewel er een verschil is in de score tussen de 2 KNO-artsen, berekenden beide artsen een significan-



FIGUUR 4. Klinische score en respons op immunotherapie. De klinische score (VAS) door arts 1 (A) en arts 2 (B) is weergegeven per individuele patiënt voor en tijdens immunotherapie. Een hogere score geeft een beter welbevinden van de patiënt aan. De uitkomst van de gepaarde Student T-test is weergegeven. *= statistisch significant $p < 0,05$.

te toename van de score, wat representatief is voor een afname van de klachten.

De verandering in klinische score is vergeleken met de verandering in de huidtests bij de patiënten die IT ondergingen voor boom- en/of graspollen voor en tijdens IT. Er was een slechte correlatie tussen de verandering van de histamineratio en de verandering van de klinische score (Pears-on $r^2 = 0,36$) (zie *Figuur 5* op pagina 35).

DISCUSSIE

In deze retrospectieve studie lijkt sIgE tegen allergeencomponenten geen betere voorspeller van de uitkomst van IT bij patiënten met een persisterende allergische rinitis dan de combinatie van sIgE tegen pollenmengsel, de huidtests en de klinische beoordeling door de KNO-arts. Bij de geïnccludeerde patiënten werd vrijwel alleen sIgE tegen major allergenen aangetoond. Het is bekend dat deze patiënten het beste zullen reageren op IT, omdat deze immuundominante allergenen het sterkst vertegenwoordigd zijn in de IT-preparaten. Tevens zijn de major allergenen de allergenen waar de meeste allergische patiënten sIgE tegen maken.

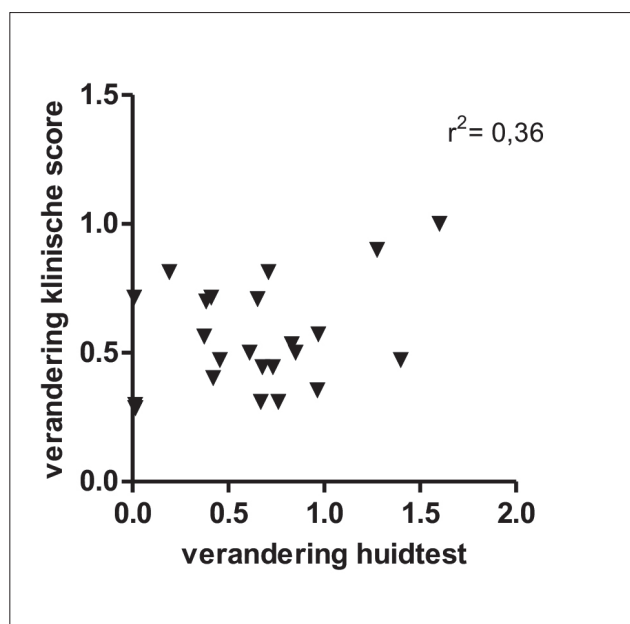
Zowel de mengsels als de major allergenen zijn zo gekozen bij de ontwikkeling van de sIgE-tests dat de meest voorkomende kruisreacties met de belangrijkste moleculen tussen de verschillende grassoorten opgenomen zijn.³ Het is dus niet verrassend dat de patiënten voornamelijk op deze major allergenen reageren. Het meten van sIgE tegen major

allergenen correleert in deze studie goed met het sIgE tegen de allergenenmengsels van de beide testsystemen, zodat het afzonderlijk meten van major en minor allergenen geen verbetering van de diagnostiek oplevert.

Bij de patiëntengroep die allergisch was voor graspollen was de concentratie sIgE tegen de graspollenmengsels en major allergeen significant hoger voor start van IT dan erna. Omdat dit een retrospectieve studie betrof, zijn de testmomenten voor de bepaling van sIgE niet gestandaardiseerd. Het was niet mogelijk om te onderzoeken of de vermindering van sIgE ook zichtbaar is bij de individuele patiënten, omdat sIgE niet van alle patiënten voor en tijdens IT bepaald was. Desondanks is de afname van de sIgE-concentratie in de verschillende groepen significant bij de verschillende mengsels en major allergeen Phl p 1. Dit lijkt dan ook een mogelijke objectieve maat om een IT-respons te vervolgen. Dit zou in een prospectieve studie, waarin afnamemomenten voor de sIgE-test gestandaardiseerd zijn, verder bekeken moeten worden.

Bij de patiënten met een boompollenallergie was er geen verschil in de concentratie sIgE tegen de boompollen of major allergenen tussen de groepen voor en tijdens IT. Om het effect van IT op de sIgE-concentraties te onderzoeken en om te kijken of er een rol voor de sIgE-concentratie is om IT te vervolgen, is een prospectieve studie nodig met gestandaardiseerde afnamemomenten.

Het is mogelijk dat een verschillende samenstelling en aantal allergenen in de verschillende tests van invloed was op



FIGUUR 5. Relatie tussen klinische score en huidtest. De verandering van de huidprikttest is vergeleken met de verandering van de gemiddelde klinische score per patiënt. Het resultaat van de correlatie (Pearson r^2 test) is weergegeven.

de resultaten. Standardisatie van allergenen zou mogelijk in de toekomst uitkomst kunnen bieden.⁵

Per patiënt werd de huidtest voor en tijdens IT vergeleken. Omdat er per test een histamineratio werd berekend, konden de tests onderling vergeleken worden. Uit eerder onderzoek, en uit de huidige studie, blijkt dat positieve huidprikttests goed correleren met persisterende rinitis-klachten en dat de grootte van een kwaddel voorspellend is voor de ernst van de klachten.⁶ Daarnaast toont deze studie een duidelijke correlatie aan tussen de histamineratio en IT, zowel voor gras- als boompollen. Bij ons weten is dit nog niet eerder beschreven. Wij zijn van mening dat deze test een vaste plaats moet krijgen in de follow-up van patiënten die IT ondergaan. In een prospectieve studie zou de test op vaste tijdstippen moeten worden uitgevoerd om te kunnen onderzoeken of deze een rol kan spelen bij de beslissing of de IT gecontinueerd moet worden.

Schmid-Grendelmeier gebruikte een patiëntscore als uitkomst van reactie op IT. Een dergelijke score is subjectief, maar met een vaste vragenlijst kan deze dienst doen als uitkomstmaat, zoals er ook scores worden gehanteerd bij andere ziektebeelden. De EAACI heeft aanbevelingen gedaan voor standardisatie van klinische scores voor studies naar klinische reactie op IT.⁷

In deze studie is door 2 afzonderlijke KNO-artsen op ba-

sis van het patiëntendossier een klinische score naar de ernst van de rinitis uitgevoerd. Beide artsen scoorden verschillend, maar wanneer een toename als uitkomstmaat werd gehanteerd kwamen de scores goed overeen. Verdere standardisatie van de vragenlijsten, zoals voorgesteld in de EAACI position paper⁷, waarin zowel de patiënt als de arts op vaste tijdstippen in het behandelprotocol betrokken wordt, zou de verschillen in uitkomsten tussen artsen moeten minimaliseren. Daarmee kunnen deze scores bruikbaar worden voor de follow-up van een IT-traject in de dagelijkse klinische praktijk.

De verandering in de huidtests en de verandering in klinische scores had slechts een zwakke correlatie, ook als de klinische scores afzonderlijk werden uitgezet. Dit komt waarschijnlijk door de kleine groep patiënten in combinatie met de subjectiviteit van de klinische score. Ook was er een verschil in de meetmomenten tussen de patiënten onderling. De patiënten waren niet allemaal in dezelfde klinische fase en werden niet allemaal op eenzelfde tijdstip van het jaar en van de therapie getest. Een prospectieve studie met een gestandaardiseerd protocol zou deze verschillen weg kunnen nemen.

CONCLUSIE

De selectie van patiënten voor IT vooraf op basis van klinische verschijnselen, positieve huidtest en sIgE tegen de pollenmengsels bleek in de studie voldoende. sIgE tegen minor allergenen bleek geen rol te spelen. Mogelijk kan de sIgE-test in de toekomst, mits deze gestandaardiseerd op vaste tijdstippen in het behandelprotocol plaatsvindt, ook een rol spelen bij het meten van de IT-respons, zoals de afname van de sIgE-concentratie tegen graspollen suggereert. De klinische score bleek in deze studie, hoewel subjectief, een goede maat voor respons, mits deze per patiënt door dezelfde arts wordt uitgevoerd. De verandering van de huidtest op basis van de histamineratio bleek in deze studie de beste en objectieve maat om de IT-respons te bepalen.

Een prospectieve studie met vaste momenten voor de huidtests, sIgE-bepaling en klinische scores zou de bruikbaarheid van deze parameters voor de IT-respons moeten bevestigen.

DANKWOORD

De auteurs bedanken Thermo Fisher Scientific-Immuno Diagnostics (Nederland) voor het leveren van de allergencomponenten van gras- en boompollen voor deze studie en de afdeling Klinische Chemie van het Erasmus MC te Rotterdam voor het uitvoeren van de sIgE-tests op Immuno-Cap (Thermo Fisher Scientific).

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Selectie van patiënten met allergische rinitis voor immunotherapie (IT) kan op basis van sIgE tegen pollenmengsels, klinische verschijnselen en positieve huidtest plaatsvinden. Het meten van sIgE tegen (major) allergeencomponenten zou ook als test gebruikt kunnen worden.
- 2** Een klinische score op basis van een vragenlijst zou een goede subjectieve maat kunnen zijn om respons op IT te vervolgen als deze gestandaardiseerd is.
- 3** De huidtest op basis van de histamineratio is een objectieve maat om de respons op IT bij allergische rinitis te vervolgen.

REFERENTIES

1. Schmid-Grendelmeier P. [Recombinant allergens. For routine use or still only science?] Rekombinante Allergene. Routinediagnostik oder Wissenschaft? *Hautarzt* 2010;61:946-53.
2. Heiss S, Mahler V, Steiner R, et al. Component-resolved diagnosis (CRD) of type I allergy with recombinant grass and tree pollen allergens by skin testing. *J Invest Dermatol* 1999;113:830-7.
3. Gangl K, Niederberger V, Valenta R. Multiple grass mixes as oppose to single grasses for allergen immunotherapy in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2013;43:1202-16.
4. Canonica GW, Baena-Cagnani, CE, Bousquet J, et al. Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy* 2007;62:317-24.
5. Himley M, Nandy A, Kahlert H, et al. Detailed characterization of GMP-produced recombinant Phl p5.0109 as European Pharmacopoeia reference standard. *Eur J Allergy Clin Immunol* 2016;71:495-504.
6. Haahtela T, Burbach GJ, Bachert C, et al. Clinical relevance is associated with allergen-specific wheal size in skin prick testing. *Clin Exp Allergy* 2013;44:407-16.
7. Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy* 2014;69:854-67.

ONTVANGEN 21 FEBRUARI 2017, GEACCEPTTEERD 10 JULI 2017.