

Toekomstige vormen van immunotherapie

Bron: Casale TB, Stokes JR. Future forms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:8-15.

Auteur: J.M. Kruijt, kno-arts, Reinier de Graaf Groep, Delft

(Ned Tijdschr Allergie & Astma 2012;12:36-37)

Sinds honderd jaar is immunotherapie al een succesvolle behandeloptie voor allergische rinitis, allergisch astma en allergieën voor dierlijk gif. Pas in de laatste 25 jaar zijn er alternatieven ontwikkeld voor de conventionele subcutane immunotherapie. Het artikel betreft een 'clinical review' waarin de ontwikkelingen en toekomstverwachtingen met betrekking tot nieuwe vormen van immunotherapie worden besproken. Casale en Stokes stellen zich tot doel in dit artikel om de nieuwe wetenschappelijke en technologische ontwikkelingen binnen de nieuwe vormen van immunotherapie te beschrijven. Dit geldt ook voor de veiligheid en doeltreffendheid van de nieuwe vormen van immunotherapie.

Als eerste bespreken zij de toevoeging van omalizumab, anti-IgE mAb, aan de conventionele subcutane immunotherapie. De studies laten een verhoogde veiligheid zien in het optreden van anafylactische reacties ten opzichte van alleen subcutane immunotherapie. De combinatietherapie liet verder een significante vermindering van de allergische rinitis-klachten zien en er was minder rescuemedicatie nodig. De beoogde onderhoudsdosering werd gemakkelijk gehaald in vergelijking met de subcutane immunotherapie en placebo, zowel bij de proefpersonen met allergische rinitis als bij de proefpersonen met astma. Hiermee zou het mogelijk worden om ook patiënten met minder stabiel astma met immunotherapie te behandelen.

De auteurs gaan verder met het beschrijven van de invloed van 'TOLL-like receptors' (TLR's) op inductie van de T-regulatorcel en de 'niet-allergische' Th1-receptorrespons. Door de modificatie van een grassenextract met toevoeging van een TLR-agonist werd de immunotherapie effectiever. Er werden significant minder rinitissymptomen gescoord en er werd minder rescuemedicatie gebruikt in zowel de volwassen als in de kinderopulatie van de studie. Studies over binding van CpG-immunostimulatie-

sequenties aan ambrosia-allergeen om de T-celrespons te beïnvloeden richting Th 1-dominantie en een afname van de eosinofilie te verkrijgen, hebben weinig klinische relevantie getoond. Al in 2006 werd hierop verwezen met toen nog onbekende uitkomst door prof. Gert van Wijk in een Journal Scan in dit tijdschrift. De techniek waarbij het allergeen en CpG-sequenties, evenals CpG-sequenties alleen in virusachtige partikels werden ingebouwd, gaf een significant grotere verbetering van de symptoomscore en de immunologische markers.

Van de allergoïden waarbij een modificatie van het allergeen theoretisch een reductie van Ige-epitopen en behoud van T-celepitopen geeft, zijn de resultaten veelbelovend. Er zijn echter nog meer studies nodig om tot een conclusie te kunnen komen. De zorg wordt geuit dat de lage allergeniciteit van het allergoïd ten opzichte van een puur extract geassocieerd kan worden met een lagere immunogeniciteit.

Casale en Stokes bespreken het nut van de T-celafstammende peptiden bij de behandeling van allergieën waaronder die voor katten en die voor bijengif. Zij beschrijven een verhoogde effectiviteit en veiligheid van subcutane immunotherapie bij het gebruik van de nieuwere preparaten van FELd1-peptiden met vroege indrukwekkende resultaten van Apim1 en fosfolipase A2.

Nieuwe toedieningsroutes zoals intranasaal en intrabronchiaal worden besproken met een focus op de orale en sublinguale therapie. Casale en Stokes rapporteren bemoedigende resultaten van orale desensibilisatiestudies bij voedselallergie, zowel wat betreft het verhogen van de tolerantie voor het voedingsmiddel als een verbetering van de allergische markers. De resultaten van sublinguale immunotherapie zijn ook positief, met name voor grassen en ambrosia bij patiënten met allergische rinitis en allergisch astma. Al met al heeft de toevoeging van omalizumab bij immunotherapie een verhoging van de veiligheid tot gevolg en geeft de toevoeging van TLR-agonisten een shift naar Th1. De auteurs ver-

wachten dat er in de toekomst heel andere vormen van immunotherapie zullen ontstaan door de nieuwe technieken en het vergrote inzicht in de werking

van het immuunsysteem.

Additionele bron: JACI Journal Club Blog (www.jaci-online.blogspot.com)

Filaggrinmutatie *R501X* en *2282del4* is geassocieerd met kloven aan de handen: resultaten van een cross-sectionele populatiestudie

Bron: Thyssen JP, Ross-Hansen K, Johansen JD, Zachariae C, Carlsen BC, Linneberg A, et al. Filaggrin loss-of-function mutation *R501X* and *2282del4* carrier status is associated with fissured skin on the hands: results from a cross-sectional population study. *Br J Dermatol* 2012;166:46-53.

Auteur: dhr. dr. R.A. Tupker, dermatoloog, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein

(Ned Tijdschr Allergie & Astma 2012;12:37-38)

Filaggrinmutaties komen vaak voor (8-10%) en zijn geassocieerd met ichthyosis vulgaris en atopisch eczeem (AE). Recentelijk kwam uit een cross-sectioneel onderzoek naar voren dat er ook een verhoogd risico op handeczeem bestaat: patiënten met AE in de anamnese met filaggrinmutatie hadden vaker handeczeem dan AE-patiënten zonder deze mutatie. Dezelfde auteurs deden de huidige studie met als vraag: zijn kloven aan handen ook een genetische eigenschap die berust op filaggrinmutatie?

Uit een al langer bestaande a-selecte Deense steekproef werden personen met bovenste en onderste luchtwegklachten geselecteerd, alsmede een 'random' groep. De totale groep bestond uit 730 personen van wie de filaggrinstatus werd vastgesteld. Door middel van een vragenlijst werd gescoord of ze in het afgelopen jaar kloven of blaasjes aan de handen hadden gehad.

Het bleek dat 8% een filaggrinmutatie vertoonde. Kloven kwamen voor bij 19%. Personen met de mutatie hadden een significant hogere prevalentie (oddsratio [OR] 2,06 95% CI 1,14-3,72). Aangezien filaggrinmutatie met AE zou kunnen samenhangen, werd bij de analyse een splitsing gemaakt in personen met en zonder AE. Filaggrinmutatie bleek juist in de groep zonder AE significant vaker tot kloofvorming te leiden (OR 2,55 95% CI 1,34-4,84), in tegenstelling tot de groep met AE (OR 0,49 95% CI 0,07-3,21). Bij 14% van de personen werden blaasjes gezien. Dit symptoom was niet geassocieerd met filaggrinmutatie, maar wel met het vóórkomen van AE.

Het feit dat filaggrinmutatie alleen werd geassocieerd met fissuren bij personen die niet bekend waren met AE is opmerkelijk. De auteurs dragen zelf als verklaringen aan dat bij AE de barrièrefunctie is verminderd door andere mechanismen dan filaggrinmutatie. Voorts zijn AE-patiënten al gewend vaker emolliëntia te smeren, waardoor het eventuele effect van de filaggrinstatus wordt verzwakt. Ten slotte zou er een selectiebias kunnen zijn: door uit de grote Deense studiegroep een subgroep te selecteren met bovenste- en ondersteluchtwegklachten, bestaat de mogelijkheid dat AE-patiënten van het zogenoemde extrinsieke type oververtegenwoordigd zijn.

Commentaar

Uit experimenteel onderzoek is naar voren gekomen dat filaggrinmutaties leiden tot droge huid ten gevolge van een verlaagd gehalte aan aminozuren die als 'natural moisturizing factor' werken. Het is niet aannemelijk dat filaggrines een belangrijke rol hebben bij de barrièrefunctie van de huid. Dat handeczeem vaker voorkomt bij AE heeft in ieder geval met de verminderde barrièrefunctie te maken. Uit de eerdere epidemiologische studie van dezelfde auteurs bleek handeczeem veel vaker voor te komen in de subgroep van AE-patiënten met een filaggrinmutatie. Deze mutatie vormt dus een extra risico-factor bovenop de slechte barrière. Dat de huidige studie de vroegere resultaten niet bevestigt, heeft waarschijnlijk met selectie te maken. Interessanter is het feit dat filaggrinmutatie nu voor het eerst met een nieuwe klinische entiteit wordt geassocieerd, namelijk kloofvorming, en dat dit onafhankelijk kan zijn van AE.