# De rol van heat shock eiwitten als immunoregulatoren in auto-immuniteit en allergie

**Samenvatting**

De hygiënehypothese stelt dat een verminderde blootstelling aan infecties op de kinderleeftijd leidt tot een toegenomen incidentie in allergische ziekten. Tegenwoordig wordt het (relatief) ontbreken van voldoende regulatoire T-cellen gezien als het onderliggende immunologische mechanisme van de hygiëne hypothese. Heat shock eiwitten zijn sterk geconserveerde én sterk immunogene eiwitten, die aanwezig zijn in alle prokaryote en eukaryote cellen en waarvan de expressie opgereguleerd wordt ten tijde van cellulaire stress. Met betrekking tot chronische inflammatie is met name op het gebied van de auto-immuunziekten, zowel in diverse diermodellen als ook in de humane situatie, aangetoond dat heat shock eiwitten een immuunregulatoire respons kunnen induceren. Als we er vanuit gaan dat zowel autoimmuun- als allergische ziekten veroorzaakt worden door een gebrek aan regulatie van het immuunsysteem, is het mogelijk dat heat shock eiwitten ook een belangrijke regulerende rol kunnen spelen in allergische ziekten. Dit zou mogelijkheden kunnen bieden voor therapeutische interventie.

*(Ned Tijdschr Allergie 2004;2:55-60)*

**Trefwoorden**

- *astma*
- *auto-immuunziekten*
- *JIA*
- *heat shock eiwitten (hsp)*
- *regulatoire T-cellen*

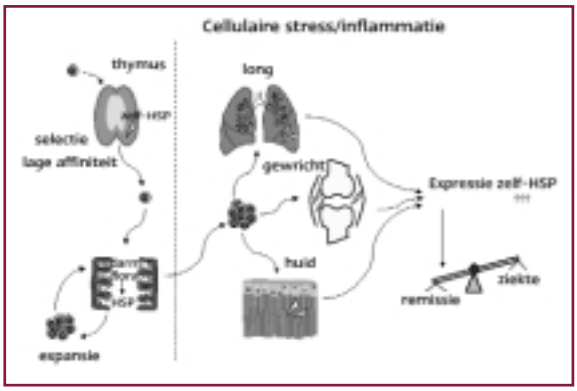
**Auteurs**

**S.S.M. Kamphuis**
**J.M. Ruskamp**
**W. de Jager**
**B.J. Prakken**

## Inleiding

In de Westerse wereld is de incidentie van allergische ziekten de laatste decennia sterk toegenomen.[1] Als mogelijke verklaring hiervoor is de hygiënehypothese in het afgelopen decennium in zwang geraakt. Deze stelt dat de toename in de incidentie van allergische ziekten veroorzaakt wordt door verminderd contact met microbiële antigenen tijdens de eerste levensjaren. De hygiënehypothese is voornamelijk gebaseerd op resultaten verkregen uit epidemiologisch onderzoek. Resultaten uit epidemiologisch onderzoek laten onder andere een omgekeerde relatie zien tussen allergie en gezinsgrootte, stedelijke woonomgeving, het gebruik van antibiotica en vaccinaties.[2] Aanvankelijk werd het zogenaamde Th1/Th2-concept beschouwd als de immunologische onderbouwing van de hygiënehypothese. Dit concept gaat ervan uit dat verschillende T-helper cel (Th) subtypes actief zijn bij de verschillende immuunresponsen en in balans zijn met elkaar. Infecties in het algemeen en auto-immuunziekten worden gekenschetst door een Th1-respons, allergie door een Th2-respons. Door een lager aantal infecties zou de balans door kunnen slaan naar een dominante Th2-respons en resulteren in een toename van allergische ziekten.[3]

De laatste jaren is echter steeds meer bewijs verkregen waaruit blijkt dat het Th1/Th2-concept niet voldoet als onderliggend immunologisch mechanisme voor de hygiënehypothese. Allereerst is niet alleen het aantal patiënten met Th2-gemedieerde ziekten als atopie en astma toegenomen in het afgelopen millennium. Ook is de incidentie van verschillende Th1-geassocieerde auto-immuunziekten zoals diabetes mellitus type 1 en inflammatoire darmziekten gestegen in dezelfde tijdsperiode.[4,5] Verder blijken sommige parasitaire infecties, krachtige inductoren van een Th2-immuunrespons, juist bescherming te bieden tegen allergie.[6,7] Ook is duidelijk geworden dat het simpel stimuleren van alleen een Th1-respons, een pathogene Th2-respons niet altijd kan voorkomen en zelfs kan doen toenemen.[8] Het Th1/Th2-concept lijkt




**Figuur 1.** Model ter illustratie van het proces van 'immuunsurveillance' dat ingrijpt daar waar het lichaam lokaal onder stress staat. Het mucosale immuunsysteem houdt een grote populatie van 'tolerante' (kruisreagerende) hsp-specifieke T-cellen in circulatie. Een actief ontstekingsproces in het lichaam leidt tot een toegenomen expressie van zelf-hsp ter plaatse en dit leidt vervolgens tot lokale expansie van (zelf-)hsp-specifieke regulatoire T-cellen.

dus geen waarschijnlijke verklaring voor het verband tussen een verminderde blootstelling aan infecties op de vroege kinderleeftijd en een toename van allergische (en auto-immuun) pathologie.

Een alternatief mechanisme ter verklaring van de hygiënehypothese wijst op de rol van regulatoire T-cellen. Deze cellen zijn onder verschillende terminologie beschreven en met een variabel fenotype (onder andere CD4/25, CD38, CD62L, CD103). Zij herkennen zowel microbiële- als lichaamseigen antigenen.[9] Regulatoire T-cellen hebben twee functies. Ten eerste onderdrukken zij de immuunrespons, die ontstaat als gevolg van microbiële infecties, om te voorkomen dat deze (primair) inflammatoire respons tot al te veel ongewilde (secundaire) weefselschade leidt: naast een 'aan'-signaal heeft het immuunsysteem ook een 'uit'-signaal nodig. Ten tweede zorgen regulatoire T-cellen voor het ontstaan van tolerantie voor non-microbiële en lichaamseigen antigenen waartegen een inflammatoire immuunrespons niet gewenst is. Het blijkt dat regulatoire T-cellen zowel Th1 als Th2-gemedieerde immuunresponsen kunnen onderdrukken, met in de meeste gevallen een cruciale rol voor IL-10.[10] Vooralsnog is onduidelijk welke antigenen zorgen voor het induceren van regulatoire T-cellen. Kandidaat-antigenen bij uitstek zijn de heat shock eiwitten.

Heat shock eiwitten (hsp) zijn immunologisch dominante eiwitten waarvan de expressie opgereguleerd wordt ten tijde van cellulaire stress.[11] Veel is bekend over de rol van hsp op het gebied van de auto-immuunziekten. Zowel in diverse experimentele diermodellen als in humane ziekten (juveniele idiopathische artritis, reumatoïde artritis, diabetes mellitus type 1) zijn er aanwijzingen dat hsp een protectieve rol kunnen spelen in het ziekteproces.[12] Als we er vanuit gaan dat zowel autoimmuun- als allergische ziekten veroorzaakt worden door een gebrek aan regulatie van het immuunsysteem, en niet door een Th1/Th2-disbalans op zich, is het mogelijk dat hsp ook een belangrijke regulerende rol spelen in allergische ziekten. Dit artikel beschrijft de bijzondere karakteristieken van hsp en de (mogelijke) immuunregulatoire rol die hsp kunnen spelen in de pathogenese van autoimmuun- en allergische ziekten.

## Wat zijn heat shock eiwitten?

Hsp of stresseiwitten zijn evolutionair sterk geconserveerde eiwitten. Hsp spelen een belangrijke rol bij verschillende intracellulaire processen; hsp functioneren onder andere als intracellulaire chaperone bij aanmaak, stabilisatie en transport van eiwitten, maar ze functioneren ook als mediator van de afbraak van beschadigde eiwitten. De verschillende hsp worden ingedeeld op basis van molecuulgrootte (kDa) in vier hoofdgroepen: hsp90, hsp70, hsp60 en de kleinere hsp. Hsp zijn aanwezig in alle prokaryote en eukaryote cellen. Tussen microbieel en humaan hsp bestaat een homologie van 25-50% in aminozuurvolgorde. Onder invloed van cellulaire stress, bijvoorbeeld koorts en inflammatie, neemt de intracellulaire productie van hsp toe. Dit leidt tot een intra-cellulaire redistributie en toegenomen expressie van hsp op de celmembraan.[11] Ondanks de grote homologie tussen microbieel en humaan hsp, zijn hsp sterk immunogeen en worden hsp herkend door cellen van zowel het aspecifieke (aangeboren) immuunsysteem, als het specifieke immuunsysteem. Bij verschillende (bacteriële) infecties is de eerste immuunrespons van de gastheer gericht op de hsp van de indringer. Deze schijnbaar tegengestelde eigenschappen (sterk geconserveerd en desondanks sterk immunogeen) zouden hsp in theorie tot goede kandidaten maken om auto-immuniteit uit te lokken door het principe van 'antigenic mimicry'. Dit is een immuunrespons die initieel gericht is tegen een microbieel antigeen en kan in tweede instantie leiden tot een pathogene (kruis) reactie met een homoloog lichaamseigen antigeen. De afgelopen jaren is echter gebleken dat de expressie en T-cel herkenning van lichaams- eigen hsp eerder leidt tot protectieve (regulatoire) dan tot pathogene immuunresponsen.[12] Ook bij gezonde personen wordt reactiviteit tegen lichaamseigen hsp gevonden. Deze T-cel herkenning van lichaamseigen hsp kan betekenen dat immuunresponsen tegen hsp onderdeel uitmaken van een natuurlijk aanwezige immuunsurveillance die

**Aanwijzingen voor de praktijk**

1. Zowel auto-immuun- als allergische ziekten worden veroorzaakt door een gebrek aan regulatie van het immuunsysteem.
2. Met betrekking tot auto-immuunziekten is in diverse diermodellen en in humane situaties aangetoond, dat hsp een immuunregulatoire respons kunnen induceren.
3. Antigeenspecifieke immunotherapie met hsp biedt de mogelijkheid om op de plek van inflammatie specifiek in te grijpen in het ontstekingsproces. Inmiddels vinden klinische trials plaats met hsp-peptiden bij patiënten met reumatoïde artritis en diabetes mellitus type 1.
4 Nader onderzoek zal moeten uitwijzen welke rol hsp vervullen op het vlak van de allergische ziekten.

ingrijpt daar waar het lichaam lokaal onder stress staat. Het mucosale immuunsysteem, dat in nauw contact staat met de commensale microbiële flora, houdt door constant of herhaald contact met de daar aanwezige microbiële hsp, een grote populatie van in principe niet pathogene hsp specifieke T-cellen in circulatie. Een actief ontstekingsproces in het lichaam leidt tot een toegenomen expressie van zelf-hsp ter plaatse en dit leidt vervolgens tot lokale expansie van kruisreagerende hsp specifieke regulatoire T-cellen (zie *figuur 1*, op pagina 56).[13] Bewijs voor een immuunregulatoire rol van hsp werd verkregen uit zowel dierexperimenteel als humaan onderzoek op het gebied van de auto-immuunziekten.

## Heat shock eiwitten en auto-immuunziekten

Herkenning van hsp speelt een rol in de pathogenese van zowel diverse diermodellen voor auto-immuunpathologie als humane auto-immuunziekten.[12] Het diermodel van 'adjuvant artritis' (AA), een model voor humane artritis, leent zich goed om de rol van hsp in het proces van chronische inflammatie te bespreken. T-cel responsen tegen mycobacterieel hsp60 spelen een belangrijke rol bij het ontstaan van én de bescherming tegen AA. Pre-immunisatie met mycobacterieel hsp60 beschermt de dieren tegen inductie van AA. Nader onderzoek toonde aan dat de bescherming bleek te berusten op herkenning van een sterk geconserveerd mycobacterieel hsp60 epitoop. Pre-immunisatie met alleen dit epitoop van hsp60 gaf opnieuw bescherming en bleek te berusten op de inductie van zelf-hsp kruisreagerende T-cellen. Zelf-reactiviteit (T-cellen gericht tegen lichaamseigen hsp) bleek te beschermen tegen een auto-immuunziekte. Dit was op dat moment, 1995, een unieke bevinding.[14] Ook in diverse andere vormen van experimentele artritis bleek pre-immunisatie met hsp60, maar ook met andere hsp waaronder hsp70, te beschermen tegen ziekte-inductie. Deze bescherming tegen ziekte-inductie blijkt een unieke eigenschap van hsp te zijn, pre-immunisatie met andere sterk geconserveerde eiwitten gaven geen bescherming tegen artritis in diversediermodellen.[15]

Ook in de humane situatie zijn er aanwijzingen voor een immuunregulatoire rol van hsp in het proces van chronische inflammatie. Een goed humaan auto-immuunziekte model om de rol van hsp toe te lichten is 'juveniele idiopathische artritis' (JIA; voorheen bekend als JCA of JRA). In patiënten met JIA is T-cel herkenning van zowel humaan als microbieel hsp60 aangetoond. Het meest opvallend waren de bevindingen bij patiënten met oligoarticulair JIA, waarbij autoreactiviteit tegen humaan hsp60 gecorreleerd bleek met een gunstige prognose. De gevonden T-cel responsen gingen gepaard met de productie van ontstekingsremmende cytokines zoals IL-4, TGF b en IL-10, passend bij het fenotype van regulatoire T-cellen.[16] Concluderend lijkt herkenning van hsp60 in JIA-patiënten te leiden tot de inductie van immuunregulatoire responsen. In oligoarticulaire JIA-patiënten zou dit één van de van natuurlijk aanwezige immuunregulatoire mechanismen kunnen zijn. Het is mogelijk vergelijkbaar met de veronderstelde immuunsurveillance door T-cel immuunreacties tegen hsp in gezonde personen (zie *figuur 1*, op pagina 56).
Gezien de reeds beschreven unieke eigenschappen van hsp (sterk geconserveerd, immunogeen en

opgereguleerd ten tijde van stress), zou het zeer wel kunnen zijn dat hsp een centrale rol spelen in de regulatie van het immuunsysteem ten tijde van chronische inflammatie. Inmiddels is bekend dat herkenning van (lichaamseigen) hsp niet alleen plaatsvindt in patiënten met auto-immuunziekten, maar ook in patiënten met atherosclerose en in de transplantatiegeneeskunde.[11] Het zou daarom zeer wel mogelijk kunnen zijn dat herkenning van hsp ook een (immuunregulatoire) rol speelt in de pathogenese van allergische ziekten. Dit biedt mogelijkheden voor antigeenspecifieke immunotherapie met hsp60, niet alleen in JIA maar ook in andere (genoemde) ziekten waar chronische inflammatie een rol speelt.

## Heat shock eiwitten en allergische ziekten

Het onderzoek naar de rol van hsp in allergische ziekten staat nog in de kinderschoenen. De weinige data die er zijn betreffen vooral onderzoeken naar de mate van expressie van hsp in het aangedane weefsel van patiënten met atopische dermatitis en astma. In de huid van patiënten met atopische dermatitis komen hsp relatief meer tot expressie dan in de huid van gezonde controlepersonen of van patiënten met contactdermatitis. De expressie van hsp60 en hsp70 leek daarbij evenredig gecorreleerd aan de ziekte-ernst.[17] Nadat was vastgesteld dat in astmapatiënten hsp70 in longepitheel en alveolaire macrofagen versterkt tot expressie komt, is in vervolgonderzoek vooral gekeken naar de rol van hsp70 in de pathogenese van astma.[18] Overexpressie van hsp70 in bronchiaal epitheel werd niet gezien in patiënten met mild astma. In patiënten met ernstig astma correleerde de mate van hsp70 expressie met het aantal eosinofielen verkregen uit bronchoalveolaire lavagevloeistof.[18,19] Expressie van hsp70 bleek in astmapatiënten gecorreleerd met HLA-DR expressie (een celactivatiemarker). Inhalatiesteroïden leidden, samen met een klinische verbetering, tot een verminderde expressie van zowel hsp70 als HLA-DR. Al met al lijken hsp dus een rol te spelen in de pathogenese van zowel astma als atopische dermatitis. Het is echter goed om te beseffen dat een verhoogde hsp expressie, al dan niet (omgekeerd) gecorreleerd met ziekte-ernst, zowel kan wijzen op een pathogene als op een immuunregulatoire rol. In oligoarticulaire JIA-patiënten leidt verhoogde expressie van hsp in het synovium immers tot activatie van T-cellen met een regulatoir fenotype.

Naast verdieping van het humane onderzoek, zal onderzoek in relevante diermodellen hier uitkomst moeten bieden. In een diermodel voor acute longschade blijkt verhitting van de ratten tot 41-42°C voorafgaand aan ziekte-inductie te leiden tot een verlaagde mortaliteit. Deze bescherming tegen ziekte bleek geassocieerd met een verhoogde hsp70 mRNA en eiwit expressie in de verhitte ratten.[20] In een muismodel van allergische longinflammatie en hyperreactiviteit werd gekeken naar het effect van vijf verschillende microbiële hsp. Een van de geteste hsp, *Mycobacterium Leprae* hsp, bleek luchtweghyperreactiviteit te voorkomen waarbij er een afname was van eosinofilie, van IL-4 en IL-5 productie en een toename van IL-10 productie. Het suppressieve effect was in dit muismodel afhankelijk van (regulatoire) $\gamma/\delta$ T-lymfocyten.[21] Dit is echter vooralsnog het enige diermodel van een allergische ziekte waarin expliciet naar het directe effect van hsp op het ziektebeloop is gekeken.

## Zijn heat shock eiwitten in staat om regulatoire T-cellen in allergische ziekten te induceren?

Inmiddels is duidelijk geworden dat regulatoire T-cellen inderdaad een rol spelen in de preventie van allergische aandoeningen. Alhoewel de meeste studies met diermodellen van auto-immuunziekten (klassieke Th1-responsen) zijn gedaan, is ook onderdrukking van een Th2-cel respons door regulatoire T-cellen in diermodellen aangetoond.[22] Bij tolerantie-inductie door immunotherapie met bijen- of wespengif, blijkt secretie van IL-10 een centrale rol te spelen.[23] IL-10 en TGF-$\beta$, de belangrijkste mediatoren voor het immuunsuppressieve effect van regulatoire T-cellen, blijken in staat te zijn ontsteking en hyperreactiviteit van de luchtwegen te onderdrukken.[24,25] Bij gezonde personen lijkt suppressie van de immuunrespons na contact met allergenen tot stand te komen door inductie van regulatoire T-cellen die IL-10 en/of TGF-$\beta$ produceren.[26] Zoals de hygiënehypothese veronderstelt, blijken microbiële infecties te kunnen bijdragen in de preventie van allergische ziekten door de inductie van regulatoire T-cellen. Infectie met *Schistosoma* bijvoorbeeld, een parasiet die met name een Th2-respons induceert, gaf bij geïnfecteerde Gabonese schoolkinderen bescherming tegen huisstofmijtallergie en was geassocieerd met verhoogde IL-10 spiegels.[6] Orale toediening van een ander pathogeen, *Lactobacillus*, stimuleert de productie van IL-10 en beschermt tegen atopie.[27]

Welk microbieel antigeen is de ontbrekende schakel tussen de microbiële infectie enerzijds en de inductie van regulatoire T-cellen bij allergie anderzijds? Hsp zijn een van de meest immuundominante antigenen van microben; ze zijn als het ware de vlag op het oppervlak van de microbe, die direct gezien wordt door het immuunsysteem. Ook is aangetoond dat kruisreactiviteit van microbieel hsp met zelf-hsp kan leiden tot immuunregulatoire responsen.[16] Het zou zeer wel mogelijk kunnen zijn dat hsp een van de bepalende microbiële antigenen zijn, die zorgen voor de inductie van regulatoire T-cellen ter preventie van allergie. Nader onderzoek, dat op dit moment onder meer in het Wilhemina Kinderziekenhuis, UMC te Utrecht wordt uitgevoerd, zal het bewijs hiervoor moeten leveren.

## Conclusie

De hygiënehypothese stelt dat een verminderde blootstelling aan infecties in de eerste levensjaren heeft geleid tot een toegenomen incidentie in allergische ziekten. Inmiddels weten we dat ook de incidentie van sommige auto-immuunziekten is toegenomen. Tegenwoordig wordt het (relatief) ontbreken van voldoende regulatoire T-cellen gezien als het onderliggende immunologische mechanisme van de hygiënehypothese en niet een Th1/Th2-disbalans op zich. Met betrekking tot chronische inflammatie is zowel in de diverse diermodellen als in de humane situatie aangetoond dat hsp een immuunregulatoire respons kunnen induceren. Hsp zijn een van de meest immuundominante antigenen van microben. Een verminderde blootstelling aan microbiële infecties zal derhalve leiden tot een verminderde of in ieder geval veranderde blootstelling aan hsp. Het is zeer wel mogelijk dat de hsp-specifieke immuunresponsen van kritisch belang zijn voor een adequate ontwikkeling en een goed functioneren van het immuunsysteem inclusief het regulatoire netwerk. Dit zou mogelijkheden kunnen bieden voor therapeutische interventie.

## Referenties


1. Holgate ST. The epidemic of allergy and asthma. Nature 1999;402:B2-B4.
2. Ball TM, Castro-Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. N Engl J Med 2000;343:538-43.
3. Berger A. Th1 and Th2 responses: what are they? BMJ 2000;321:424.
4. Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, Tuomilehto J. Worldwide increase in incidence of Type I diabetes--the analysis of the data on published incidence trends. Diabetologia 1999;42:1395-1403.
5. Armitage E, Drummond HE, Wilson DC, Ghosh S. Increasing incidence of both juvenile-onset Crohn's disease and ulcerative colitis in Scotland. Eur J Gastroenterol Hepatol 2001;13:1439-1447.
6. Van den Biggelaar AH, van Ree R, Rodrigues LC, Lell B, Deelder AM, Kremsner PG et al. Decreased atopy in children infected with Schistosoma haematobium: a role for parasite-induced interleukin-10. Lancet 2000;356:1723-7.
7. Yazdanbakhsh M, van den BA, Maizels RM. Th2 responses without atopy: immunoregulation in chronic helminth infections and reduced allergic disease. Trends Immunol 2001;22:372-7.
8. Tournoy KG, Kips JC, Pauwels RA. Is Th1 the solution for Th2 in asthma? Clin Exp Allergy 2002;32:17-29.
9. Bluestone JA, Abbas AK. Natural versus adaptive regulatory T cells. Nat Rev Immunol 2003;3:253-7.
10. Herrick CA, Bottomly K. To respond or not to respond: T cells in allergic asthma. Nat Rev Immunol 2003;3:405-12.
11. Pockley AG. Heat shock proteins as regulators of the immune response. Lancet 2003;362:469-76.
12. Van Eden W, van der Zee R, Paul AGA, Prakken BJ, Wendling U, Anderton SM et al. Do heat shock proteins control the balance of T-cell regulation in inflammatory diseases? Immunol Today 1998;19:303-7.
13. Schwartz M, Cohen IR. Autoimmunity can benefit self-maintenance. Immunol Today 2000;21:265-8.
14. Anderton SM, van der Zee R, Prakken ABJ, Noordzij A, Van Eden W. Activation of T-cells recognizing self 60 kDa heat shock protein can protect against experimental arthritis. J Exp Med 1995;181:943-52.
15. Prakken BJ, Wendling U, van Der ZR, Rutten VP, Kuis W, Van Eden W. Induction of IL-10 and inhibition of experimental arthritis are specific features of microbial heat shock proteins that are absent for other evolutionarily conserved immunodominant proteins. J Immunol 2001;167:4147-53.
16. Prakken B, Kuis W, Van Eden W, Albani S. Heat shock proteins in juvenile idiopathic arthritis: keys for understanding remitting arthritis and candidate antigens for immune therapy. Curr Rheumatol Rep 2002;4:466-73.
17. Ghoreishi M, Yokozeki H, Hua WM, Nishioka K. Expression of 27 KD, 65 KD and 72/73 KD heat shock protein in atopic dermatitis: comparison with those in normal skin and contact dermatitis. J Dermatol 2000;27:370-9.
18. Vignola AM, Chanez P, Polla BS, Vic P, Godard P, Bousquet J. Increased expression of heat shock protein 70 on airway cells in asthma and chronic bronchitis. Am J Respir Cell Mol Biol 1995;13:683-91.
19. Fajac I, Roisman GL, Lacronique J, Polla BS, Dusser DJ. Bronchial gamma delta T-lymphocytes and expression of heat shock proteins in mild asthma. Eur Respir J 1997;10:633-8.

20. Villar J, Edelson JD, Post M, Mullen JB, Slutsky AS. Induction of heat stress proteins is associated with decreased mortality in an animal model of acute lung injury. Am Rev Respir Dis 1993;147:177-81.
21. Rha YH, Taube C, Haczku A, Joetham A, Takeda K, Duez C et al. Effect of microbial heat shock proteins on airway inflammation and hyperresponsiveness. J Immunol 2002;169:5300-7.
22. Cottrez F, Hurst SD, Coffman RL, Groux H. T regulatory cells 1 inhibit a Th2-specific response in vivo. J Immunol 2000;165:4848-53.
23. Akdis CA, Blesken T, Akdis M, Wuthrich B, Blaser K. Role of interleukin 10 in specific immunotherapy. J Clin Invest 1998;102:98-106.
24. Oh JW, Seroogy CM, Meyer EH, Akbari O, Berry G, Fathman CG et al. CD4 T-helper cells engineered to produce IL-10 prevent allergen-induced airway hyperreactivity and inflammation. J Allergy Clin Immunol 2002;110:460-8.
25. Hansen G, McIntire JJ, Yeung VP, Berry G, Thorbecke GJ, Chen L et al. CD4(+) T helper cells engineered to produce latent TGF-beta1 reverse allergen-induced airway hyperreactivity and inflammation. J Clin Invest 2000;105:61-70.
26. Jutel M, Akdis M, Budak F, Aebischer-Casaulta C, Wrzyszcz M, Blaser K et al. IL-10 and TGF-beta cooperate in the regulatory T cell response to mucosal allergens in normal immunity and specific immunotherapy. Eur J Immunol 2003;33:1205-14.
27. Pessi T, Sutas Y, Hurme M, Isolauri E. Interleukin-10 generation in atopic children following oral Lactobacillus rhamnosus GG. Clin Exp Allergy 2000;30:1804-8.

**Correspondentieadres auteurs:**

**Mw. drs. S.S.M. Kamphuis, kinderarts-immunoloog**
**Mw. drs. J.M. Ruskamp, arts-assistente kindergeneeskunde**
**Ing. W. de Jager, research-analist**
**Dr. B.J. Prakken, kinderarts-immunoloog**

Wilhelmina Kinderziekenhuis, UMC Utrecht
Afdeling Immunologie
Huispostnummer: KC.03.063.0
Lundlaan 6
3584 EA Utrecht
Tel.: 030-2504003
Fax: 030-2505350
E-mail: s.kamphuis@wkz.azu.nl

Financiële vergoeding: geen gemeld
Bealngenconflict: geen gemeld

**PROTOPIC® VERKORTE PRODUCTINFORMATIE**
***samenstelling*** 0,3 mg tacrolimus per gram zalf (0,03%). 1 mg tacrolimus per gram zalf (0,1%). • ***indicaties*** Matige tot ernstige atopische dermatitis bij volwassenen die niet afdoende reageren op conventionele behandelingen of deze niet verdragen. Matige tot ernstige atopische dermatitis bij kinderen (vanaf 2 jaar) die niet afdoende reageren op conventionele behandelingen. • ***dosering en wijze van toediening*** Voorschrijven enkel door dermatologen en artsen met ervaring in de behandeling van atopische dermatitis met immunomodulatoren. Aanbrengen in een dunne laag op de te behandelen delen van de huid. Niet op slijmvliezen aanbrengen. Niet onder occlusie aanbrengen. Als na twee weken geen verbetering wordt vastgesteld, dienen verdere behandelingsopties te worden overwogen. Protopic kan worden gebruikt voor behandeling op korte en intermitterende lange termijn. Gebruik bij kinderen (vanaf 2 jaar) 0,03% zalf tweemaal daags aanbrengen gedurende maximaal 3 weken. Daarna de frequentie verminderen tot éénmaal daags. Gebruik bij volwassenen (vanaf 16 jaar) 0,1% tweemaal daags aanbrengen gedurende maximaal 3 weken. Daarna de behandeling voortzetten met 0,03% tweemaal daags. Bij verbetering de frequentie van aanbrengen verminderen. Gebruik bij ouderen (vanaf 65 jaar) Het aanpassaen van de dosis is niet nodig. Gebruik bij kinderen (tot 2 jaar) Geen gegevens. • ***contra-indicaties*** Overgevoeligheid voor één der componenten of voor macroliden. • ***waarschuwingen*** Het effect op de ontwikkeling van het immuunsysteem van in het bijzonder jonge kinderen werd niet onderzocht. Langdurige blootstelling aan zonlicht of UV licht (al of niet therapeutisch of in combinatie met psoralenen) mijden. Geen emollientia op dezelfde plek aanbrengen binnen 2 uur vóór of na gebruik van Protopic. Niet onderzocht: gelijktijdig gebruik van andere topische middelen; gelijktijdig gebruik van systemische steroïden of immunosuppressiva; de veiligheid bij patiënten met veralgemeende erytrodermie; de werkzaamheid en veiligheid bij de behandeling van geïnfecteerde atopische dermatitis. Infecties op te behandelen plaatsen moeten beter zijn voordat met behandeling wordt begonnen. Behandeling kan samengaan met een verhoogde kans op herpes simplex infectie. Bij topische therapie zijn tacrolimus plasmaspiegels laag; nochtans moet de nodige voorzichtigheid worden betracht bij patiënten met leverfalen. Gebruik wordt afgeraden bij patiënten met genetisch bepaalde epidermale barrièredefecten. Formele interactiestudies met tacrolimuszalf zijn niet uitgevoerd: tacrolimus wordt door CYP3A4 gemetaboliseerd; de systemische blootstelling aan tacrolimus is echter laag. Mogelijke interactie tussen vaccinatie en het aanbrengen van Protopic zalf werd niet onderzocht. • ***bijwerkingen*** Zeer vaak: branderig gevoel van de huid, pruritus, erytheem op plaats van aanbrengen. Vaak: huidtintelingen, folliculitis, acne, herpes simplex, hyperesthesie van de huid, alcoholintolerantie (flushing of huidirritatie na alcoholgebruik) • ***verpakkingsvorm*** Tubes à 30 g en 60 g • ***inschrijving*** Protopic 0,03%: EU/1/02/ 201/001 en EU/1/02/201/002 (resp. 30 en 60 g); Protopic 0,1%: EU/1/02/201/003 en EU/1/02/201/ 004 (resp. 30 en 60 g) • ***vergoeding en prijzen*** Protopic wordt volledig vergoed voor personen vanaf 16 jaar. Zie voor nadere informatie over Protopic zalf de geregistreerde deel IB1-tekst (oktober 2002). Deze is op aanvraag verkrijgbaar bij:
Fujisawa Holland BV Houten; [t] 030 6346000 [f] 030 6346001 / juli 2003

**Steroïdvrije Protopic® therapie is eenvoudig te doseren**

| | 0-3 weken | vervolgens |
|---|---|---|
| **Volwassenen** (16 jaar en ouder) | Protopic® 0,1% 2dd | Protopic® 0,03% 2dd |
| **Kinderen** (2 t/m 15 jaar) | Protopic® 0,03% 2dd | Protopic® 0,03% 1dd* |

*'Avond'

Fujisawa
New Medicines for New Times
Fujisawa Holland bv, Postbus 487, 3990 GG Houten
contact@fujisawa.nl www.fujisawa.nl