

EFFECTIVITEIT EN VEILIGHEID VAN SUBLINGUALE IMMUNOTHERAPIE MET GRASPOLLENTABLETTEN BIJ SEIZOENSGEBONDEN ALLERGISCHE RINOCONJUNCTIVITIS

Bron Dahl R, Kapp A, Colombo G, De Monchy JG, Rak S, Emminger W, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:434-40.

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

Commentaren Mw. drs. J.M. Kruijt, KNO-arts, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft
Dhr. dr. J.S. Van der Zee, longarts, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
Dhr. dr. R.A. Tupker, dermatoloog, St. Antonius Ziekenhuis, Nieuwegein
Dhr. dr. M.O. Hoekstra, kinderarts, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht

Inleiding

Subcutane immunotherapie (SCIT) is, onder andere voor hooikoorts, zeer effectief, mits er gebruik wordt gemaakt van goed gestandaardiseerde potente allergenextracten bij de juiste patiënt. Belangrijke nadelen van SCIT zijn de injecties die jarenlang door de arts toegediend moeten worden (met minimaal een half uur wachttijd erna) en het risico van een anafylactische reactie na elke injectie.

Bij sublinguale immunotherapie (SLIT) zouden deze nadelen niet aanwezig zijn; reden voor de enorme belangstelling voor deze vorm, getuige de vele publicaties de laatste 5 jaar. Veel discussie is echter losgebarsten over de effectiviteit van de SLIT; deze zou enorm variëren, afhankelijk van het allergenextract, duur van de behandeling, de patiëntselectie en de power van de studie. Dit is de reden dat er ook vele reviews verschijnen met tegenstrijdige berichten, vooral voor wat betreft de effectiviteit bij kinderen.¹⁻³

De firma ALK-Abello heeft als eerste bedrijf na een uitgebreid dose-findingstraject een grote gerandomiseerde dubbelblinde placebocontroleerde multicenterstudie naar het effect en de veiligheid van een graspollentablet gepubliceerd. In een eerdere studie was vastgesteld dat geen opbouwfase meer nodig was, gezien de veiligheid van de tabletten en gegeven het feit dat het klinische effect verbeterde als de kuur meer dan 8 weken voor de start van het graspollenseizoen was aangevangen.^{4,5}

Methoden

De nieuwe studie startte in de herfst van 2004. In totaal werden 634 patiënten van 51 centra uit 8 landen (Oostenrijk, Denemarken, Duitsland, Italië, Neder-

land, Spanje, Zweden en Engeland) gerandomiseerd. De graspollentablet bevatte 75.000 SQ-T, overeenkomend met 15 µg major allergeen *Phleum p 5* per dag sublinguaal; dezelfde hoeveelheid die met SCIT maandelijks wordt gegeven. De behandeling startte 16 weken voor het begin van het hooikoortsseizoen en werd 2 jaar gecontinueerd. Analyse zal plaatsvinden na 1 jaar behandeling (dit artikel), na 2 jaar behandeling (abstract EAACI Göteborg) en vervolgens 2 jaar na het stoppen van de behandeling.

Patiënten werden geïncludeerd als ze volwassen waren, minstens 2 jaar hooikoorts hadden en een sensibilisatie hadden voor *Phleum pratense*. Ernstig astma, klinisch relevante sensibilisatie voor andere allergenen, anafylaxie, eerdere immunotherapie en zwangerschap vormden contra-indicaties. Primaire uitkomstmaat was de gecombineerde symptoommedicatiescore in het graspollenseizoen van 2005. Secundair werden klachtenvrije dagen, de VAS-rinoconjunctivitiscore en de subjectieve beleving van de patiënt geëvalueerd.

Resultaten

Na 1 jaar konden de data van 545 patiënten (86%) worden geëvalueerd. Er was een uitval van 88 patiënten, 4% door bijwerkingen en statistisch niet-significante verschillen tussen de beide groepen. Gemiddeld had men reeds 16 jaar last van hooikoorts; 44% matig, 56% ernstig. Het graspollenseizoen werd gemeten in 33 pollenstations; gemiddeld duurde het seizoen 58 dagen (spreiding 16-86 dagen). In vergelijking met placebo was de reductie in symptoomscore 30% en in medicatiegebruik 38% ($p < 0,0001$). Dagen zonder of met weinig klachten in het seizoen waren 53% in de

verumgroep en 44% in de placebogroep ($p < 0,0001$). De VAS-score was ook statistisch significant 31% lager in de verumgroep. Subjectief vond 55% van de placebogroep (!) en 82% van de verumgroep zich verbeterd door de behandeling ($p < 0,0001$).

Bijwerkingen: 84% van de verumgroep en 64% van de placebogroep vermeldde minstens 1 bijwerking. Significant meer lokale bijwerkingen werden gemeld in de verumgroep, zoals jeuk in mond of oren en/of oedeem van de mondkeelholte. Bij 5 patiënten was dit laatste symptoom reden om de behandeling te staken. Ernstige/anafylactische reacties werden niet waargenomen.

De auteurs concluderen dat deze therapie een goede effectiviteit heeft (>30%), die vergelijkbaar is met SCIT en superieur is aan leukotrieneceptorantagonisten (5%), antihistaminica (7%) en intranasale corticosteroiden (18%).⁶ De behandeling is veilig en kan thuis worden gegeven. Verdere follow-up is gaande voor de langetermijneffecten en kinderstudies zijn ook gaande.

Tijdens het EAACI-congres te Göteborg in 2007 werden de 2-jaarsresultaten van deze studie gepresenteerd.⁷ Verbeteringen in symptoomscore van 36% en medicatiegebruik van 46% werden gezien in de verumgroep vergeleken met de placebogroep na 2 jaar behandeling ($p < 0,0001$).

Referenties

1. Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005;60:4-12.
2. Röder E, Berger MY, De Groot H, Van Wijk RG. Immunotherapy in children and adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol* 2008:Epub ahead of print.
3. Calamita Z, Saconato H, Pelá AB, Atallah AN. Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method. *Allergy* 2006;61:1162-72.
4. Klein-Tebbe J, Ribel M, Herold DA. Safety of a SQ-standardised grass allergen tablet for sublingual immunotherapy: a randomized, placebo-controlled trial. *Allergy* 2006;61:181-4.
5. Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Rak S. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:802-9.
6. Wilson AM, O'Byrne PM, Parameswaran K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2004;116:338-44.

7. Emminger W, Dahl R, Kapp A, Colombo G, De Monchy JG, Rak S, et al. Progressive effect of grass tablet immunotherapy during long-term treatment in patients with rhinoconjunctivitis. *Abstract EAACI Göteborg. Allergy* 2007;62 Suppl 83,240.

Commentaar mw. drs. J.M. Kruyt, KNO-arts

Juist voor de KNO-patiënt lijkt deze vorm van immunotherapie zeer geschikt.

Het voordeel van een eenvoudige toedieningsvorm boven de subcutane toediening is onmiskenbaar. De tabletvorm, met een gestandaardiseerde dosering, in plaats van de sublinguale toediening in druppels, verdient ook de voorkeur. Alleen komt een solitaire allergie voor grassen niet zo vaak voor in de KNO-praktijk.

Hoewel de kortetermijnresultaten veelbelovend zijn, blijft - in afwachting van de langetermijngegevens - SCIT de behandeling van eerste keus.

De behandeling met Grazax[®] lijkt nu dus voorbehouden aan volwassenen met een monoallergie voor grassen voor wie het regelmatig bezoeken van een arts een groot probleem is, bijvoorbeeld in verband met werkomstandigheden, of bij wie een grote aversie tegen prikken bestaat.

Een follow-up zal ook moeten plaatsvinden door de behandelende arts, waarbij minimaal jaarlijks een symptoomscore wordt bijgehouden en de medicatie wordt aangepast.

De eenvoud van toediening draagt ook een gevaar in zich, namelijk dat het grastablet ook gemakkelijk wordt voorgeschreven aan patiënten voor wie immunotherapie niet geschikt is, zoals patiënten met een polyvalente allergie of geobjectiveerde astmatische klachten.

Een extra zorgvuldige patiëntselectie zal dan ook moeten plaatsvinden door een allergoloog of een (KNO-)arts met expertise op het gebied van de allergologie.

Commentaar dhr. dr. J.S. van der Zee, longarts

De consequenties van de hier besproken SLIT-studie met graspollen tabletten zijn zeer beperkt voor de behandeling van allergisch astma.

De uitkomsten zijn alleen gericht op de behandeling van symptomen van rinoconjunctivitis. Patiënten met ernstig astma zijn uitgesloten en van de FEV₁ moest minimaal 70% van de voorspelde waarde zijn. Daarnaast was een klinisch relevante sensibilisatie voor andere allergenen een exclusiecriteria, terwijl patiënten met allergisch astma meestal multi-pele sensibilisatie voor inhalatieallergenen hebben.

De effecten van de behandeling op allergische bovenstelselwegklachten lijken overtuigend, hoewel de

winst ten opzichte van placebo proportioneel beperkt was. In het verleden bleken de effecten van klassieke SCIT op astmablasten beperkt, terwijl klassieke immunotherapie bij patiënten met astma wel extra risico's op bijwerkingen met zich mee brengt. Daarom moeten eerst de resultaten van studies met allergeentabletten bij patiënten met allergisch astma worden afgewacht om te kunnen beoordelen naar welke kant de balans van voor- en nadelen bij de astmabehandeling zal doorslaan.

Commentaar dhr. dr. R.A. Tupker, dermatoloog

In de huidige Nederlandse richtlijn 'Constitutioneel eczeem' wordt gesteld dat het lastig is te bepalen wat de invloed is van sensibilisatie voor allergenen op de activiteit van het eczeem.¹ Geadviseerd wordt alleen allergiediagnostiek te verrichten bij eczeem als het gaat om acute (begeleidende) verschijnselen.¹ Ten aanzien van het nut van huisstofmijtwerende hoezen wordt negatief geadviseerd.¹ Deze standpunten zijn gebaseerd op uitkomsten van gecontroleerde studies.

Onderzoek naar het effect van immunotherapie op eczeem is schaars, niet alleen vanwege hiergenoemde overwegingen, maar ook omdat het bekend is dat het eczeem kan verergeren als men immunotherapie krijgt.² Behalve het gebrek aan goede studies op het terrein van immunotherapie bij eczeem, is er een methodologisch probleem waar het gaat om het grote aantal factoren dat mogelijk het effect van immunotherapie bepaalt. Het gaat hierbij om patiëntselectie, hoeveelheid allergeen, soort allergeen, route van immunotherapie (sublinguaal versus subcutaan), duur van de therapie, en wijze van effectmeting.^{2,3} Bij studies over immunotherapie bij eczeem gaat het vooral om huisstofmijt. Enkele oudere studies hebben een beperkte waarde aangezien ze niet gecontroleerd van opzet zijn, of kleine aantallen patiënten hadden. Hieronder worden 2 recente studies beschreven.

In het onderzoek van Werfel et al. werd SCIT gegeven met 3 verschillende concentraties huisstofmijt (20, 2.000 en 20.000 SQ-U), waarbij de laagste dosis fungeerde als placebo.⁴ Het werd uitgevoerd bij 89 patiënten met een matig-ernstig tot ernstig eczeem (SCORAD ≥ 40) en sensibilisatie voor huisstofmijt (klasse ≥ 3). De injecties werden wekelijks gedurende 1 jaar gegeven. De uitvoering was dubbelblind. De primaire effectparameter is daling wat betreft SCORAD na 9 en 12 maanden.

Er was een hoge mate van uitval: in de eerste 2 maanden 10 patiënten; in de maanden daarna nog eens 38. Bij deze uitvallers werd ervoor gekozen om de

scores van 2 maanden te gebruiken, volgens het intention-to-treatprincipe. Bij 'full analysis set' bleken alle dosisgroepen een SCORAD-daling te vertonen. Bij de 20.000 SQ-U-groep was een significant grotere daling ten opzichte van de 20 SQ-U-groep. Voor wat betreft de secundaire effectparameters waren er ook verschillen tussen de hoogste versus de laagste dosisgroepen, te weten afname in hormoonzalfgebruik (significant) en afname in antihistaminica-gebruik (niet-significant). De belangrijke nadelen van deze studie zijn het hoge uitvalspercentage en onduidelijke inclusie (waren er anamnestic aanwijzingen voor relevantie van huisstofmijt, was er monosensibilisatie?).

Pajno et al. gaven SLIT met huisstofmijt 3 x per week, gedurende 18 maanden, aan 56 kinderen van 5-16 jaar met chronisch eczeem en een aangetoonde sensibilisatie voor huisstofmijt (klasse ≥ 3).⁵ Het onderzoek werd gerandomiseerd dubbelblind placebogecontroleerd uitgevoerd, en er werd gestratificeerd op ernst van het eczeem (de helft van de kinderen had licht tot matig-ernstig, de andere helft had ernstig eczeem; SCORAD ≥ 40). Andere sensibilisaties waren toegestaan, mits niet relevant voor het eczeem. Fluticasonzalf, hydroxyzine en claritromycine waren toegestaan als 'rescue medication', maar indifferente zalven niet.

De uitval bedroeg 15%. Hierbij ging het om 6 kinderen uit de placebogroep en 2 uit de actieve groep. Deze laatsten vielen uit vanwege verergering van het eczeem. De analyse werd verricht op de patiënten die het onderzoek voltooiden. Bij hen was er vanaf 9 maanden in de actieve groep een significante SCORAD-daling ten opzichte van de placebogroep. Voorts was er een niet-significante afname van ernst in de actieve groep, gescoord door de ouders, en een significant lager gebruik van 'rescue medication'. In de groep met ernstig eczeem waren er geen verschillen tussen de actieve en placebobehandeling. Als bijwerkingen werden vermeld: verergering van eczeem (n=2), moeheid (n=6) en lokale reacties in mond-/keelgebied (n=4).

Nadelen van deze studie zijn het kleine aantal patiënten, de sublinguale toediening (met het risico op therapie-ontrouw), onduidelijkheid over de samenstelling van de ernstgroepen wat betreft uitval en sensibilisaties, en het verbod op indifferente zalven.

Conclusie

Deze recente studies laten zien dat verergering van het eczeem ten gevolge van immunotherapie niet vaak voorkomt, in tegenstelling tot wat vroeger gedacht werd. Wat betreft effectiviteit kunnen er op grond van de genoemde studies nog geen eenduidige conclusies getrokken worden, hoewel een hoop-

gevende trend aanwezig lijkt, die toekomstig onderzoek billijkt. Toekomstig onderzoek zou bij voorkeur verricht moeten worden met nieuwe technieken (recombinante allergenen) voor een krachtiger effect en minder bijwerkingen. Het is zeer interessant te weten met welke immunologische veranderingen effectiviteit gepaard gaat, of sensibilisatie voor andere allergenen een bepalende factor voor succes is, en of de specifieke reactiviteit van de huid afneemt. Deze bevindingen zouden een geheel nieuw licht kunnen werpen op de pathogenese van eczeem.

Referenties

1. Richtlijn Constitutioneel eczeem. Kwaliteitsinstituut voor de gezondheidszorg CBO, 2007. Te raadplegen op: <http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/> (12 maart 2008).
2. Bussmann C, Böckenhoff A, Henke H, Werfel T, Novak N. Does allergen-specific immunotherapy represent a therapeutic option for patients with atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1292-8.
3. Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005;60:4-12.
4. Werfel T, Breuer K, Ruéff F, Przybilla B, Worm M, Grewe 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.
5. Pajno GB, Caminiti L, Vita D, Barberio G, Salzano G, Lombardo F, et al. Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:164-70.

Commentaar dhr. dr. M.O. Hoekstra, kinderarts

Bij kinderen is kortgeleden de eerste studie verricht met het hier gerefereerde grastablet.¹ Het betrof hier een multicenter gerandomiseerde dubbelblinde en placebogecontroleerde studie bij 60 kinderen in de leeftijd van 5-12 jaar met graspollengeïnduceerde allergische rinitis. Deze studie, uitgevoerd buiten het graspollenseizoen, met een studieduur van 28 dagen, was met name gericht op veiligheid. In deze studie werden hoofdzakelijk milde tot matig-ernstige lokale bijwerkingen gezien.

Twee kinderen uit de interventiegroep stopten vroegtijdig met de studie; de eerste vanwege het optreden van 4 niet-ernstige bijwerkingen en de tweede vanwege een ernstige bijwerking (een astma-aanval). De auteurs concludeerden dat het preparaat in het algemeen goed verdragen werd door de kinderen in dit onderzoek.

Naar de effectiviteit van dit preparaat bij kinderen zijn nog geen onderzoeksresultaten gemeld, een duidelijk voorbeeld van wat 'no evidence of effect' genoemd wordt.

Referenties

1. Ibañez MD, Kaiser F, Knecht R, Armentia A, Schöpfer H, Tholstrup B, et al. Safety of specific sublingual immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:516-22.

Algemene conclusie

Samenvattend kan geconcludeerd worden dat Grazax[®] een zinvolle behandeling kan zijn voor de volwassen patiënt met een milde tot matig-ernstige rinoconjunctivitis op basis van een klinisch relevante graspollenallergie.

Toekomstige studies bij kinderen, astma- en eczeempatiënten zijn noodzakelijk om het indicatiegebied te verruimen naar deze groep patiënten. Tevens zijn nog studies gewenst naar het preventieve effect van deze SLIT en in hoeverre de behandeling na het stoppen nog effectief blijft.