

worden met invasieve therapeutische interventies (bijvoorbeeld bronchiale thermoplastiek) of dure biologicals zoals omalizumab.

Concluderend is het vaststellen van therapietrouw bij moeilijk behandelbaar astma belangrijk aangezien

het de arts in staat stelt om de patiënt beter te karakteriseren en om de astmabehandeling aan te passen aan de persoonlijke behoefte van het individu. De FeNO-suppressietest kan een nuttig instrument zijn om de mate van therapietrouw of de te verwachten respons op ICS te meten.

Lipoxin A4 als nieuwe target in astmathherapie via remming van type II innate lymfoïde cellen in de long

Bron: Barnig C, Cernades M, Dutille S, et al. Lipoxin A4 regulates natural killer cell and type 2 innate lymphoid cell activation in asthma. *Sci Transl Med* 2013;5:1-10.

Auteur: dr. E.F. Knol, medisch bioloog/immunoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht

(*Ned Tijdschr Allergie & Astma* 2013;13:85-86)

Inleiding

In een eerdere journal scan zijn in dit tijdschrift de innate lymfoïde cellen (ILC's) geïntroduceerd welke een belangrijke rol spelen in weefselherstel en de aangeboren (=innate) afweer tegen pathogene en niet-pathogene micro-organismen. Het subtype ILC-2 is voor allergische ziekten van bijzonder belang, omdat deze cellen grote hoeveelheden IL-4, IL-5 en IL-13 kunnen vrijmaken. Dit kunnen zij bijvoorbeeld na stimulatie met IL-25, IL-33 of TSLP afkomstig uit geactiveerde epitheelcellen. Activatie van epitheelcellen kan plaatsvinden via pathogenen, maar ook diverse allergenen, zoals huisstofmijt kunnen direct epitheelcellen stimuleren tot productie van deze cytokinen. De daarop volgende vrijmaking van cytokinen door ILC2 kan een allergische immunrespons starten voor de activatie van allergeenspecifieke Th2-cellen. De verschillende typen ILC's spelen bij diverse ontstekingsaandoeningen, zoals allergisch astma, een belangrijke brugfunctie tussen de innate en de adaptieve immunresponsen.

Opzet studie

In deze studie is gekeken naar de aanwezigheid van de ILC2's in het bloed en de longen van astmapatiënten. Naast ILC2 werd ook de aanwezigheid van 'natural killer' (NK)cellen onderzocht. Deze cellen zijn verwant met innate lymfoïde cellen. De aanwezig-

heid en activatiestatus van deze cellen werden bepaald en vergeleken met gezonde controlepersonen. De activiteit van deze cellen werd geëvalueerd in de context van andere relevante cellen in de aangedane long, zoals mestcellen en eosinofielen.

Studieresultaten

Zowel ILC2- als de NK-cellen waren in een geactiveerde status in het bloed en de longen van astmapatiënten. Het aantal NK-cellen was wel sterk verlaagd in de longen van astmapatiënten. De activatiestatus was gerelateerd met de ernst van het astma. De NK-cellen interacteerden met eosinofiele en neutrofiële granulocyten in de long en stimuleerden hun apoptose. In de longen maakten de geactiveerde ILC2's veel IL-13 vrij. Voor de activatie van ILC2 was het mestcelproduct prostaglandine D2 belangrijk. Dit werkte synergistisch met IL-25 en IL-33. Opvallend was dat de ILC2- en NK-cellen de 'pro-resolving' ALX/FPR2-receptor bezitten. Lipoxine A4, waarvan al bekend was dat het verlaagd is bij ernstige astmapatiënten, is een belangrijk ligand voor deze receptor. Lipoxine A4 verhoogt het vermogen van NK-cellen om eosinofiele granulocyten in apoptose te brengen, terwijl ILC2-cellen juist door lipoxine A4 worden geremd in het vrijmaken van IL-13.

Conclusie

In het beschreven artikel wordt een potente rol van lipoxine A4 bij astma beschreven. Verhoogde niveaus

van lipoxine A4 zorgen voor meer door NK-cellen geïnduceerde apoptose van eosinofiele granulocyten en minder IL-13-productie door ILC2. De effecten van lipoxine A op deze celtypen lijkt dus een belangrijk pathomechanisme bij astma. Eerder is al beschreven dat lipoxine A4 niet alleen zorgt voor remming van migratie en activatie van neutrofiële en eosinofiele granulocyten, maar ook voor opruiming van ontstekingshaarden door monocyt en macrofagen. Daarnaast is lipoxine A4 belangrijk voor herstel van epitheel, maar remt het ook angiogenese en endothelcelmigratie.

Commentaar

Alhoewel de moleculaire mechanismen van de effecten van lipoxine A4 op ILC2- en NK-cellen niet goed zijn onderzocht in deze studie, ligt het nu zeer voor de hand om het verminderd niveau van lipoxine A4 in de longen van ernstige astmapatiënten te herstellen door lipoxine A4 toe te voegen. Zodoende wordt de potentie van lipoxine A4 door middel van het natuurlijke anti-inflammatoire effect op verschillende celtypen, zoals NK-cellen en ILC2 benut. Het wachten is nu op de eerste repletiestudies.

Allergeenspecifieke immunotherapie voor atopisch eczeem; een update

Bron: Darsow U. Allergen-specific immunotherapy for atopic eczema: updated. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2012;12:665-9.

Auteur: dr. T. Rustemeyer, dermatoloog, VU medisch centrum Amsterdam.

(Ned Tijdschr Allergie & Astma 2013;13:86-87)

In deze publicatie worden de onderzoeksresultaten van verschillende klinische studies naar de invloed van specifieke immunotherapie bij patiënten met actief constitutioneel eczeem samengevat.

Constitutioneel eczeem, ook atopisch eczeem genoemd, kent een snelle epidemiologische toename. Tegenwoordig hebben in Europa circa 20% van de kinderen en circa 3% van de volwassenen last van actief eczeem. Van de patiënten met constitutioneel eczeem heeft rond 80% last van type-1-sensibilisaties voor inhalatie- en voedingsallergenen. In de laatste jaren werd duidelijk dat epicutaan testen van deze allergenen door middel van de atopiepatchtest tot positieve testuitslagen met klinische relevantie kan leiden. Mede door deze gegevens werd verder immunologisch onderzoek verricht. Hierbij kon worden aangetoond dat allergeenspecifieke Th2-cellen bij patiënten met positieve atopiepatchtesten in de huid aanwezig waren. Op basis van deze kennis werd gespeculeerd of dan ook specifieke immunotherapie voor deze patiënten tot een verbetering van het constitutioneel eczeem zou kunnen leiden. In eerste

instantie waren er verschillende positieve gevalsoverbeschrijvingen en kleine cohortstudies waarbij deze gunstige effecten aangetoond werden. In het bijzonder werden bij huisstofmijtsensibilisatie door subcutane immunotherapie klinische verbeteringen gevonden.

Echter, in een dubbelblinde, placebogecontroleerde studie bij kinderen met huisstofmijtallergie kon geen effect aangetoond worden.

In negen recente gecontroleerde studies werd de eventuele werkzaamheid van specifieke immunotherapie verder onderzocht. Hierbij werd voornamelijk gebruikgemaakt van subcutane immunotherapie. Samenvattend werd gesteld dat deze studies een positief effect van allergeenspecifieke immunotherapie bij constitutioneel hebben laten zien. Deze gunstige effecten zijn waarschijnlijk het duidelijkst bij patiënten met een allergeenspecifieke atopiepatchtest, bij patiënten met ernstig eczeem (SCORAD boven 50), bij patiënten met luxatie van hun eczeem in het blootstellingsseizoen en bij patiënten met een sensibilisatie voor berkenpollen, graspollen of huisstofmijten.