

Biomarkers bij allergeenspecifieke immunotherapie

Biomarkers in allergen immunotherapie

Dr. ir. J.H. Kappen, dr. J.C.C.M. in 't Veen, dr. G.J. Braunstahl

SAMENVATTING

Allergische ziektes komen veel voor in de Westerse wereld en hebben een grote impact op de kwaliteit van leven. Allergeenspecifieke immunotherapie is mogelijk een effectieve en immuunmodulerende behandeling wanneer allergeenvermijding en medicamenteuze behandeling niet afdoende werkzaam zijn. Ondanks de aangetoonde effectiviteit zijn er patiënten die niet responderen. Er is grote behoefte aan biomarkers die vooraf de kans op een succesvolle behandeling voorspellen. Er wordt meer en meer bekend over het mechanisme van allergeenimmunotherapie. In het kort: de T-helper 2-respons wordt omgebogen naar een T-helper 1-respons via regulatoire T-cellen en interleukine-10. Daarnaast is er een toename van specifiek IgG4-antistoffen die een allergische reactie blokkeren. Specifiek IgG4 blokkeert ook de IgE-gemedieerde allergeenpresentatie aan B-cellen (IgE-‘facilitated allergen binding’ [FAB]). Er is echter nog geen duidelijke correlatie tussen de gemeten immunologische veranderingen en de mate van respons. Specifiek IgG4 lijkt bruikbaar als indicatie voor therapietrouw, IgE-FAB is veelbelovend als toekomstige biomarker voor responsen. Meer onderzoek is nodig dat gericht is op een objectieve beoordeling van biomarkers die een klinische respons voorspellen.

(Ned Tijdschr Allergie & Astma 2018;18:145-149)

SUMMARY

Allergic rhinitis and asthma are common in the Western world and have a substantial impact on the quality of life. Allergen immunotherapy is an effective and immune modulating treatment if allergen avoidance and pharmacotherapeutics are not sufficient. However, some patients do not respond to the treatment. Therefore, there is a need for surrogate biomarkers that are predictive of the clinical response to allergen immunotherapy. The mechanism of allergen immunotherapy includes the modulation of both innate and adaptive immune responses; induction of regulatory T cells and IL-10 results in skewing towards a T helper 1 response. Specific IgG4 antibodies inhibit both allergen-induced effector responsiveness and IgE-facilitated allergen presentation (IgE-facilitated allergen binding [FAB]). So far, however, there is no clear correlation between the observed immunological changes and responders versus non-responders. The most promising biomarkers are specific IgG4 for compliance and IgE-FAB for treatment effect. There is a need for more research for confirmation and interpretation of the possible association of biomarkers and clinical response to allergen immunotherapy.

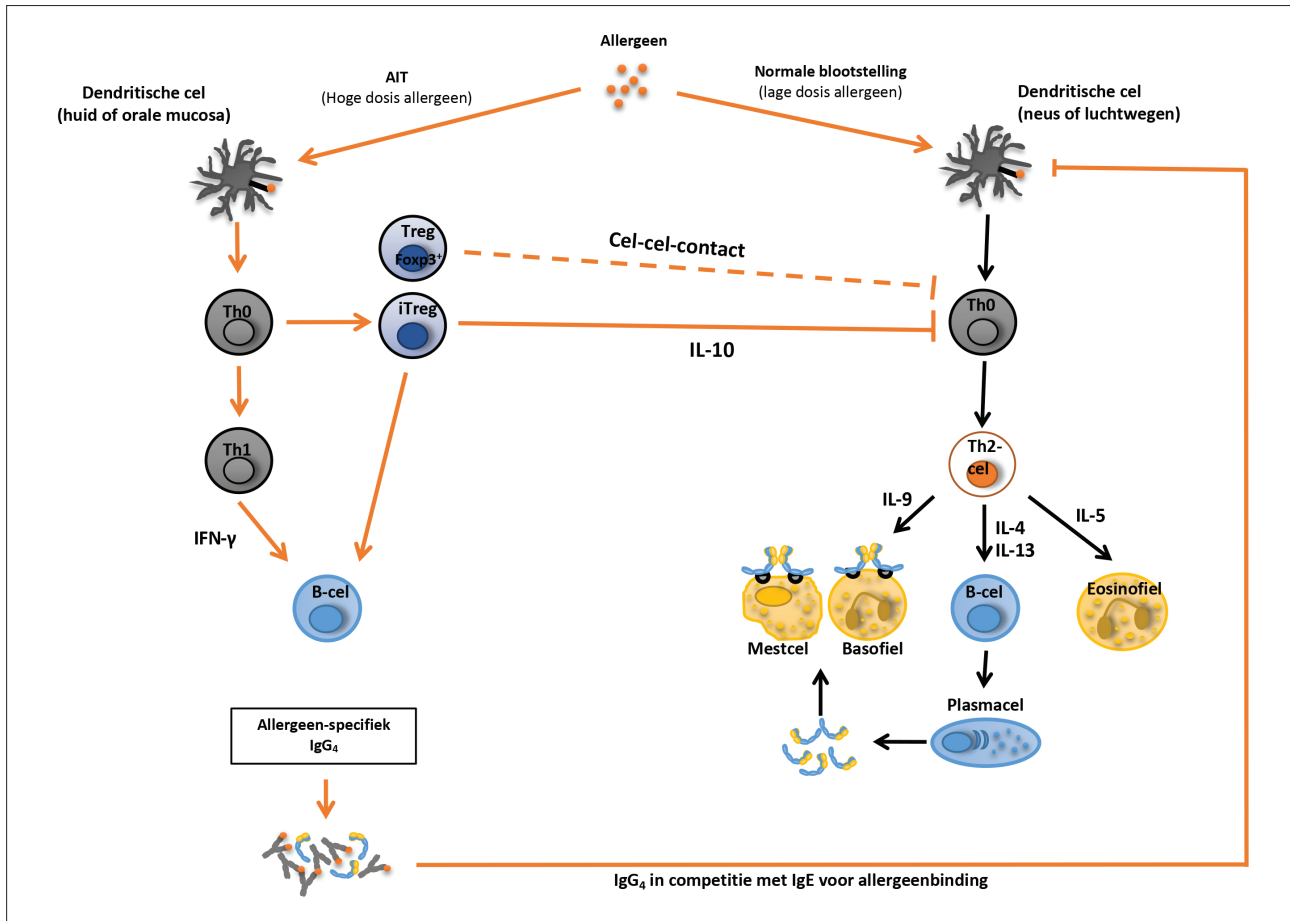
longartsen, afdeling Longziekten, Franciscus Gasthuis en Vlietland, Expertisecentrum Astma & COPD, Rotterdam.

Correspondentie graag richten aan: dr. ir. J.H. Kappen, longarts, afdeling Longziekten, Franciscus Gasthuis, Kleiweg 500, 3045 PM, Rotterdam, e-mailadres: j.kappen@Franciscus.nl

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

Trefwoorden: allergeenspecifieke immunotherapie, allergie, allergische rhinitis, astma, biomarkers, IgE-FAB, tolerantie, slgG4.

Keywords: allergen immunotherapy, allergic rhinitis, allergy, asthma, biomarkers, IgE-FAB, tolerance, slgG4.



FIGUUR 1. Mechanisme van immunologische en klinische tolerantie bij allergeenspecifieke immunotherapie. Bij het ontstaan van een allergie leidt een lage blootstelling van de mucosa aan een allergeen tot een T-helper 2-gedreven immuunrespons met mestcellen, basofielen en eosinofielen. Een hoge blootstelling (allergeenspecifieke immunotherapie) leidt tot een T-helper 1-respons met een verhoging van regulatorische T-cellen en interleukine-10, die vervolgens leidt tot de productie van sIgG4-antistoffen die sIgE blokkeren in het effect. AIT= allergeenspecifieke immunotherapie, Th= T-helper, Treg= regulatorische T-cel, IFN- γ = interferon-gamma.

INLEIDING

Allergische rinitis (AR) en astma zijn veelvoorkomende ziektes, met een prevalentie van 30% voor AR en 10% voor astma.^{1,2} Ongeveer 85% van de patiënten met allergisch astma heeft AR, terwijl 40% van de AR-patiënten ook lagere luchtwegklachten heeft.³ Daarnaast is AR een onafhankelijk risicofactor voor de ontwikkeling van astma.⁴ Allergische aandoeningen hebben een grote impact op de kwaliteit van leven en op schoolprestaties van kinderen.¹ Allergeenvermijding, behandeling met antihistaminica en lokale corticosteroiden is de eerstelijnsbehandeling voor AR.⁵ Bij astma is de hoeksteen van de behandeling een inhalatiecorticosteroid (ICS), eventueel in combinatie met luchtwegverwijders.⁶ Als de allergische klachten niet goed onder controle komen is allergeenspecifieke immunotherapie (AIT) een mogelijkheid die ook door de 'Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma' (AIRA)- en 'Global Initiative for Asthma' (GINA)-richtlijn worden geadviseerd.^{7,8}

AIT is voor het eerst beschreven in 1911, ver voor de ontdekking van IgE. L. Noon toonde aan dat vaccinatie met graspollen effectief was bij hooikoortspatiënten. Het onderzoek is destijds gepubliceerd in *The Lancet*: 'Prophylactic inoculation against hay fever'. Het is zijn meest bekende maar ook zijn laatste publicatie, geschreven vanaf zijn ziekbed. Twee jaar later zou hij overlijden aan tuberculose. De effectiviteit van AIT werd pas veel later aangetoond in goed-gecontroleerde studies.⁹ AIT induceert immunotolerantie, wat voor een vermindering van symptomen, minder medicatiegebruik en betere kwaliteit van leven zorgt.⁹⁻¹² Er bestaat een subcutane (SCIT) en sublinguale (SLIT) vorm van AIT; beide hebben een aangetoonde, vergelijkbare effectiviteit bij gestandaardiseerde producten en zijn veilig in gebruik.¹³⁻¹⁵ AIT is allergeen-afhankelijk, er worden maximaal 3 allergenen tegelijk behandeld. Een instabiel astma is een contra-indicatie voor het starten van AIT. Ondanks de goede resultaten van AIT is er een kleine

TABEL 1. Samenvatting van biomarker-responsen.

Biomarker	Allergeen	Respons	Aantal studies	Referentie
sIgG4	gras	stijging	18	10, 18-34
		daling	2	35, 36
		gelijk	2	37, 38
	huisstofmijt	stijging	8	39-46
		gelijk	3	42, 47, 48
IgE-FAB	gras	stijging	7	10, 18, 21, 23, 25, 26, 49

sIgG4= allergeenspecifiek IgG4, IgE-FAB= IgE-‘facilitated antigen binding’ aan B-cellen.

groep die niet respondeert. Vooraf is niet te voorspellen welke patiënten dat zijn. Daarom is er grote behoefte aan objectieve parameters, zoals biomarkers, die de klinische respons voorspellen en kunnen monitoren.

MECHANISMES VAN IMMUNOTHERAPIE

Verschillende cellen en cytokines zijn betrokken bij allergische aandoeningen. Er is een onderscheid tussen het ontstaan van een allergie en een allergische respons. Het ontstaan van een allergie is een T-helper 2 (Th2)-gemedieerd mechanisme. Allergeenpresentatie door een dendritische cel aan een naïeve T-cel leidt tot de ontwikkeling van een Th2-cel. De productie van interleukine (IL)-4 en IL-13 induceert plasmacelontwikkeling via B-cellen. Deze plasmacellen zorgen voor de productie van allergeenspecifiek IgE (sIgE). Andere Th2-cytokines zoals IL-9 en IL-5 zorgen voor een verhoogde productie van mestcellen, basofielen en eosinofielen (zie *Figuur 1*). De allergische respons is een sIgE-gemedieerde reactie waarbij basofielen en mestcellen betrokken zijn.

AIT induceert tolerantie doordat de Th2-respons omgevoerd wordt naar een Th1-respons. Een hoge dosering allergeen wordt door dendritische cellen gepresenteerd aan naïeve T-cellen. Regulatoire T-cellen remmen, onder andere via IL-10, de Th2-ontwikkeling en zorgen ervoor dat de naïeve T-cellen zich ontwikkelen tot Th1-cellen. Uiteindelijk zet interferon-gamma plasmacellen aan tot de productie van beschermende sIgG4-antistoffen in plaats van sIgE. Deze sIgG4-antistoffen blokkeren de allergische reactie door de competitie aan te gaan met sIgE (zie *Figuur 1*). Daarnaast blokkeert sIgG4 ook de IgE-gemedieerde allergeenpresentatie van B-cellen (IgE-‘facilitated allergen binding’ [FAB]). In deze ‘pathway’ wordt een allergeen samen met IgE gebonden aan de CD23-receptor op B-cellen. Die presenteren vervolgens ditzelfde allergeen aan T-cellen, wat resulteert in een productie van Th2-cytokines. De

blokkade van deze ‘pathway’ zorgt dus voor een verdere afname van de Th2-respons. Ook na het staken van AIT blijft een Th1-respons aanwezig.

FOLLOW-UP VAN IMMUNOTHERAPIE KLINISCHE FOLLOW-UP

De klinische effectiviteit van AIT wordt geëvalueerd met symptoomscores en medicatiescores. Er is echter geen gevalideerde en internationaal geaccepteerde methode om klinische effectiviteit te meten, hoewel de European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) een gecombineerde symptoom-medicatiescore adviseert te gebruiken in het geval van AR.¹⁶ Bij een combinatie van AR en astma is de CARAT-vragenlijst een goede mogelijkheid als follow-upmethode.

BIOMARKERS

Er is al veel onderzoek gedaan naar biomarkers bij AIT, om zowel de klinische effectiviteit voor behandeling te voorspellen als het beloop te monitoren. In 2017 heeft een EAACI-werkgroep een ‘position paper’ gepubliceerd waarin alle kandidaatbiomarkers zijn beoordeeld.¹⁷ Naast in de klinische praktijk kunnen biomarkers ook een rol spelen in de ontwikkeling van nieuwe behandelmodaliteiten bij AIT. In het onderzoek zijn de biomarkers onderverdeeld in 7 verschillende domeinen:

1. IgE (totaal-IgE, sIgE en sIgE-totaal-IgE-ratio);
2. IgG-subklassen (sIgG1, sIgG4 inclusief sIgE-IgG4-ratio);
3. inhibitie door IgE (IgE-FAB en IgE-‘blocking factor’);
4. basofiele activatiemarkers;
5. cytokines en chemokines;
6. celmarkers (regulatoire T-cellen, regulatoire B-cellen en dendritische cellen);
7. *in vivo*-biomarkers (provocatietesten).

Per biomarker zijn door de EAACI-werkgroep de voordelen, nadelen en beperkingen besproken. De biomarkers uit

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Bij onvoldoende effect van de behandeling van allergische rinitis is allergeenspecifieke immunotherapie een mogelijke immuunmodulerende behandeling.
- 2** Bij allergisch astma is allergeenspecifieke immunotherapie volgens de GINA 2018-richtlijn een aanvulling op de behandeling.
- 3** Specifiek IgG4 kan als biomarker voor therapietrouw gebruikt worden. Biomarkers voor effectiviteit zijn vooralsnog niet beschikbaar.

domein 4-7 beperken zich vooral tot een onderzoeksetting en zijn op dit moment niet toepasbaar in de klinische praktijk.

Na de start van AIT wordt altijd een duidelijke stijging van sIgG4 waargenomen. Deze stijging kan variëren tussen allergenen en individuen. Ook wordt bij SLIT een lagere stijging gezien dan bij SCIT. Als er echter geen stijging wordt waargenomen, is er geen immunologische respons. Dit kan betekenen dat de patiënt niet therapietrouw is of dat er met een verkeerd allergeen behandeld wordt. Bij afwezigheid van een duidelijke toename van IgG4 moet daarom sterk overwogen worden om de behandeling te beëindigen. Er is helaas geen duidelijke grenswaarde voor de IgG4-stijging. IgE-FAB lijkt een veelbelovende maat om een klinische respons te voorspellen, waarbij een afname van IgE-FAB correleert met een klinische respons. Deze is met behulp van een bio-assay relatief eenvoudig te bepalen. Meer gerichte studies zijn daarom nodig voor een goede interpretatie in de klinische praktijk. *Tabel 1* (op pagina 147) laat de resultaten zien voor deze biomarkers zoals gepresenteerd door de EAACI.¹⁷ Voor het volledige overzicht wordt verwezen naar de 'position paper'. Geconcludeerd moet worden dat tot op heden er geen goede biomarker is die differentieert tussen 'responders' en 'non-responders' voor AIT. Ondanks dat er meer bekend wordt over de mechanismes laat deze kennis zich nog niet vertalen naar de klinische respons. Wel zijn er 2 veelbelovende kandidaten in de vorm van IgG4 en IgE-FAB.

CONCLUSIE

AR en astma zijn veelvoorkomende ziektes die vaak samen voorkomen. De ziektelast kan een grote invloed hebben op de kwaliteit van leven. AIT is een goede behandeling als allergeenvermijding in combinatie met farmacotherapeutische behandeling niet afdoende is.

AIT zorgt niet alleen voor een afname van symptomen, maar induceert ook tolerantie waardoor het effect aanwe-

zig blijft na het staken van de behandeling. De klinische follow-up wordt vooral door middel van scorelijsten gedaan. Er is een grote behoefte aan een objectieve beoordeling met behulp van biomarkers die een klinische respons voorspellen en kunnen monitoren.

REFERENTIES

1. Eder W, et al. The asthma epidemic. *N Engl J Med* 2006;355:2226-35.
2. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 2004;24:758-64.
3. Braunstahl GJ. Chronic rhinosinusitis, nasal polyposis and asthma: the united airways concept reconsidered? *Clin Exp Allergy* 2011;41:1341-3.
4. Guerra S, et al. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:419-25.
5. Wheatley LM, et al. Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2015;372:456-63.
6. Reddel HK, et al. A summary of the new GINA strategy: a roadmap to asthma control. *Eur Respir J* 2015;46:622-39.
7. Brozek JL, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466-76.
8. Hering T. [Update of the GINA-Recommendations]. *MMW Fortschr Med* 2017;159:63-4.
9. Durham SR, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:468-75.
10. Shamji MH, et al. Functional rather than immunoreactive levels of IgG4 correlate closely with clinical response to grass pollen immunotherapy. *Allergy* 2012;67:217-26.
11. Calderon MA, et al. Sublingual immunotherapy for treating allergic conjunctivitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD007685.
12. Jutel M, et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:556-68.
13. Di Bona D, et al. Efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy with grass allergens for seasonal allergic rhinitis: a meta-analysis-based comparison. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1097-1107.e2.
14. Dretzke J, et al. Subcutaneous and sublingual immunotherapy for seasonal allergic rhinitis: a systematic review and indirect comparison. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1361-6.
15. Chelladurai Y, et al. Effectiveness of subcutaneous versus sublingual immunotherapy for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and asthma: A systematic

- review. *J Allergy Clin Immunol* 2013;1:361-9.
16. Pfaar O, et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy* 2014;69:854-67.
17. Shamji MH, et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. *Allergy* 2017;72:1156-73.
18. Shamji MH, et al. Basophil expression of diamine oxidase: a novel biomarker of allergen immunotherapy response. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:913-21.e9.
19. Didier A, et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1338-45.
20. Dahl R, et al. Sublingual grass allergen tablet immunotherapy provides sustained clinical benefit with progressive immunologic changes over 2 years. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:512-8.e2.
21. Durham SR, et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:717-25.e5.
22. Durham SR, et al. Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:131-8.e1-7.
23. Aasbjerg K, et al. Immunological comparison of allergen immunotherapy tablet treatment and subcutaneous immunotherapy against grass allergy. *Clin Exp Allergy* 2014;44:417-28.
24. Ozdemira SK, et al. Short-term preseasonal immunotherapy: Is early clinical efficacy related to the basophil response? *Int Arch Allergy Immunol* 2014;164:237-45.
25. Scadding GW, et al. Sublingual grass pollen immunotherapy is associated with increases in sublingual Foxp3-expressing cells and elevated allergen-specific immunoglobulin G4, immunoglobulin A and serum inhibitory activity for immunoglobulin E-facilitated allergen binding to B cells. *Clin Exp Allergy* 2010;40:598-606.
26. James LK, et al. Long-term tolerance after allergen immunotherapy is accompanied by selective persistence of blocking antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:509-16.e1-5.
27. Nelson HS, et al. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablet treatment in North American adults. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:72-U138.
28. Klimek L, et al. Specific subcutaneous immunotherapy with recombinant grass pollen allergens: first randomized dose-ranging safety study. *Clin Exp Allergy* 2012;42:936-45.
29. Blaiss M, et al. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:64-71.e1-4.
30. Purohit A, et al. Clinical effects of immunotherapy with genetically modified recombinant birch pollen Bet v 1 derivatives. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1514-25.
31. Wahn U, et al. High-dose sublingual immunotherapy with single-dose aqueous grass pollen extract in children is effective and safe: a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:886-93.e5.
32. Cox LS, et al. Clinical efficacy of 300IR 5-grass pollen sublingual tablet in a US study: the importance of allergen-specific serum IgE. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1327-34.e1.
33. Amar SM, et al. Response to sublingual immunotherapy with grass pollen extract: monotherapy versus combination in a multiallergen extract. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:150-6.e1-5.
34. Keskin O, et al. The effects of grass pollen allergoid immunotherapy on clinical and immunological parameters in children with allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:396-407.
35. Zidani M, et al. Sustained effect of grass pollen subcutaneous immunotherapy on suppression of allergen-specific basophil response; a real-life, nonrandomized controlled study. *Allergy* 2015;70:547-55.
36. Ariano R, et al. Long-term treatment with allergoid immunotherapy with Parietaria. Clinical and immunologic effects in a randomized, controlled trial. *Allergy* 1999;54:313-9.
37. Ott H, et al. Efficacy of grass pollen sublingual immunotherapy for three consecutive seasons and after cessation of treatment: the ECRIT study. *Allergy* 2009;64:1394-401.
38. Mosges R, et al. Sublingual immunotherapy in pollen-induced seasonal rhinitis and conjunctivitis: a randomized controlled trial. *Acta Dermatovenol Alp Pannonica Adriat* 2007;16:143-8.
39. Gomez E, et al. Initial immunological changes as predictors for house dust mite immunotherapy response. *Clin Exp Allergy* 2015;45:1542-53.
40. Lue KH, et al. Clinical and immunologic effects of sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:408-15.
41. Bousquet J, et al. Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in patients with asthma due to house-dust mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 1999;54:249-60.
42. Yukselen A, et al. Effect of one-year subcutaneous and sublingual immunotherapy on clinical and laboratory parameters in children with rhinitis and asthma: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157:288-98.
43. Keles S, et al. A novel approach in allergen-specific immunotherapy: combination of sublingual and subcutaneous routes. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:808-15.e7.
44. Zielen S, et al. Steroid-sparing effects with allergen-specific immunotherapy in children with asthma: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:942-9.
45. O'Hehir RE, et al. House dust mite sublingual immunotherapy: the role for transforming growth factor-beta and functional regulatory T cells. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:936-47.
46. Pham-Thi N, et al. Assessment of sublingual immunotherapy efficacy in children with house dust mite-induced allergic asthma optimally controlled by pharmacologic treatment and mite-avoidance measures. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:47-57.
47. Cosmi L, et al. Sublingual immunotherapy with Dermatophagoides monomeric allergoid down-regulates allergen-specific immunoglobulin E and increases both interferon-gamma- and interleukin-10-production. *Clin Exp Allergy* 2006;36:261-72.
48. Wang DH, et al. Fast onset of action of sublingual immunotherapy in house dust mite-induced allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Laryngoscope* 2013;123:1334-40.
49. Schmid JM, et al. Early improvement in basophil sensitivity predicts symptom relief with grass pollen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:741-4.e5

ONTVANGEN 13 JULI 2017, GEACCEPTEERD 12 OKTOBER 2018.