

## Immunotherapie ter discussie

Beste lezer,

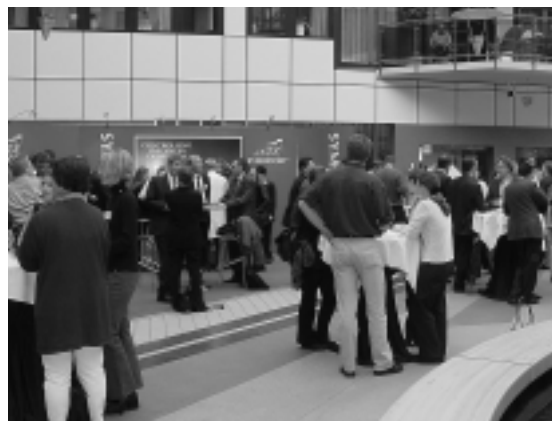
'Een doorbraak in de allergiebehandeling', kopte Medisch Contact in het nummer van 7 juni jl. Ofschoon zo'n kop bijna een journalistieke doodzonde mag heten (dijken of stuwdammen breken door, wetenschap maakt vorderingen) trekt zo'n uitspraak wel altijd lekker veel lezers naar het artikel. Bij nadere beschouwing bleek de 'doorbraak' zich af te spelen op het gebied van de immunotherapie. In het artikel bespreekt dr. H. de Groot, internist-allergoloog, afdeling Allergologie, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam, een publicatie van Casale et al. (JAMA 2001; 286: 2956-67) over de effecten van omalizumab op de symptomen van allergische rhinitis. Toeval of niet, drie weken voor het verschijnen van dit artikel in Medisch Contact boog ook de redactieraad van Pulmonair zich over dit onderwerp. Aanleiding was de opmerking dat immunotherapie in Nederland maar mondjesmaat wordt toegepast. Met name bij kinderen. "Is dit terecht?", vroeg de redactie zich af. "Wat zijn de argumenten vóór immunotherapie, wat zijn de argumenten tegen?" Tijd voor een pro-contra discussie dus. In dit nummer van Pulmonair verdedigt dr. Maarten Hoekstra (Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht) het standpunt dat er geen reden is immunotherapie op brede schaal toe te passen. Prof dr. Herman Neijns (Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam) brengt de argumenten vóór toepassing van immunotherapie in stelling. Bij wijze van geheugensteuntje levert dr. Edward Knol (afdeling immunologie/allergologie UMC Utrecht) achtergrondinformatie over het theoretisch concept van immunotherapie en de praktische uitvoering ervan.

Naast deze discussie vindt u in dit nummer van Pulmonair een bespreking van twee proefschriften die voortkomen uit het PIAMA (Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy)-onderzoek. Bert Arets (Wilhelmina Kinderziekenhuis Utrecht) zet de voornaamste bevindingen uit de recente proefschriften van respectievelijk dr. Rob van Strien (Utrecht) en dr. Laurence Koopman (Rotterdam) op een rijtje. Onder de noemer "symposium" vindt u ditmaal een bespreking van het "Small Airways Symposium" dat op 27 maart werd gehouden in Groningen en een korte terugblik op het jubileumcongres van het biotechnologisch bedrijf Genzyme. Tijdens dit congres lieten vertegenwoordigers van de wetenschap, politiek en patiëntenverenigingen vanuit verschillende invalshoeken hun licht schijnen over het thema biotechnologie.

Dr. Coen Berends, programma manager Experimenteel en Beschrijvend Onderzoek van het Nederlands Astma Fonds, bericht voorts over het 'hoe' en 'waarom' van de omvorming van de werkgemeenschap "Allergie en Hyperreactiviteit" van het Nederlands Astma Fonds die momenteel plaatsvindt.

Het al haast traditionele Cochrane-editorial gaat ditmaal over 'written management plans and primary care based clinics for the management of asthma.'

De redactie van Pulmonair wenst u veel leesplezier!



Bezoekers van het "Small Airways Symposium"

### INHOUD

- 3 Metamorfose werkgemeenschap "Allergie en Hyperreactiviteit"
- 4 Discussie: Wel of geen immunotherapie bij kinderen?
- 10 Het Small Airways Symposium in Groningen
- 12 Jubileumcongres Genzyme Nederland
- 14 Cochrane-editorial
- 18 Proefschriftbesprekingen



## COLOFON

Nummer 2 / Jaargang 9

juni 2002

ISSN 1380-6505

**Pulmonair is een uitgave** van het Nederlands Astma Fonds, verschijnt 4 x per jaar en wordt gratis toegezonden.

Het **Astma Fonds** komt op voor de belangen van mensen met astma, chronische bronchitis of longemfyseem. Daartoe behoort ook het steunen en stimuleren van wetenschappelijk onderzoek op dit gebied.

**Pulmonair beoogt** direct en indirect betrokkenen bij het Nederlands onderzoek naar astma en COPD zo breed mogelijk te informeren over diverse activiteiten op dit gebied.

Het wil tevens gelegenheid bieden om over relevante onderwerpen discussie te voeren.

**Oplage:** 2700 exemplaren

### Redactie:

prof.dr. P.J.E. Bindels,	prof.dr. P.N.R. Dekhuijzen,
drs. H.J.H. In den Bosch,	dr. E.F. Knol,
dr. P.J.F.M. Merkus,	dr. H. Meurs,
dr. M.A.G. Schlösser,	dr. C. Berends

### Eindredactie:

dr. M.W.S.M. Dooper  
e-mail: [dooper@home.nl](mailto:dooper@home.nl)

### Redactiesecretariaat:

L. Vredeling-van Gaalen  
Nederlands Astma Fonds  
Postbus 5, 3830 AA Leusden  
telefoon: 033-434 1249  
fax : 033-434 1299  
e-mail: [pulmonair@astmafonds.nl](mailto:pulmonair@astmafonds.nl)  
Internet: <http://www.astmafonds.nl>

### Vormgeving en layout:

TEXT-BEELD (Jennie Pathuis), Amersfoort

### Druk:

Drukkerij De Steegh, Spakenburg

## CD-rom "Beter omgaan met astma"

In opdracht van het Astma Fonds heeft KITZ (Kwaliteitsinstituut voor Toegepaste ThuisZorgvernieuwing) de cd-rom 'Beter omgaan met astma' ontwikkeld. Deze cd-rom bevat het gelijknamige programma 'Beter omgaan met astma'. Dit programma is bedoeld voor hulpverleners die zich bezighouden met de ondersteuning van volwassenen met astma bij het verbeteren van hun zelfmanagementgedrag en vaardigheden. Het computerprogramma biedt hulpverleners de mogelijkheid om deze ondersteuning stapsgewijs aan te pakken. Per stap wordt verwezen naar achtergrondinformatie, checklisten en testen op het gebied van:

- ▶ Zelfmanagement.
- ▶ Medicijnen en medicijngebruik.
- ▶ Stoppen met roken.
- ▶ Omgaan met prik-kels.
- ▶ Omgaan met anderen.
- ▶ Uitvoeren van activiteiten.
- ▶ Werk, opleiding en vergoedingen.

Met deze materialen kan de patiënt gestructureerd zijn eigen situatie op een bepaald gebied in kaart brengen. Dit maakt het mogelijk te zoeken naar en werken aan oplossingen die passen bij de specifieke situatie van de patiënt.

Een bijgevoegd stappenplan helpt de gebruikers van het programma dit in de praktijk, de organisatie of de netwerken van de organisaties te implementeren. De Caralijn zal vanaf 1 juli 2002 functioneren als helpdesk voor gebruikers van het programma 'Beter omgaan met astma'. Hiermee wil het Astma Fonds bereiken dat het programma 'Beter omgaan met astma' optimaal gebruikt gaat worden.

*De cd-rom 'Beter omgaan met astma' à € 10,- is te bestellen bij het Astma Fonds, tel. 033 - 4341212*



## ERRATUM

*Bij het artikel Genetisch onderzoek van Astma en Allergie (Pulmonair 1/2002 pg 6-9) van de hand van dr. G. Koppelman en prof. D. Postma is abusievelijk de mededeling weggevalen dat dit artikel tevens geplaatst zal worden in het Nederlands Tijdschrift voor Allergie. Deze dubbelpublicatie vindt plaats op uitdrukkelijk verzoek van de redactie van Pulmonair.*

de redactie

## Metamorfose Werkgemeenschap "Allergie en Hyperreactiviteit"

**De werkgemeenschap "Allergie en Hyperreactiviteit" ondergaat een metamorfose; dit in aansluiting op de in 2001 ingerichte programma's binnen het Astma Fonds. De werkgemeenschap zal worden omgezet naar een werkgroep Experimenteel en Beschrijvend Onderzoek en een werkgroep Zorg en Preventie.**

Sinds 1982 biedt het Astma Fonds onderzoekers de mogelijkheid lid te worden van een werkgroep of projectgroep binnen de Werkgemeenschap 'Allergie en Hyperreactiviteit'. De werkgemeenschap stond de laatste jaren onder voorzitterschap van Prof. dr. P.N.R. Dekhuijzen. De werkgemeenschap stelt zich tot doel het wetenschappelijk onderzoek op het gebied van astma en COPD te stimuleren, te coördineren en te evalueren. Hiertoe werden jaarlijks bijeenkomsten gehouden waar zowel nieuwe projecten als lopende onderzoeksprojecten werden besproken.

Binnen de werkgemeenschap waren de volgende werkgroepen actief:

- ▶ Klinisch Cara-Onderzoek (voorzitters Dr. J.S. van der Zee en Prof.dr. C.P. van Schayck)
- ▶ Autonome Regulatie en Cara (voorzitter Dr. G. Folkerts)
- ▶ Immunologie en Biochemie van de Luchtwegen (voorzitter Prof.dr. L. Koenderman)
- ▶ Sociaal-Wetenschappelijk Cara-Onderzoek (bestuur: Mw.dr. V.T. Colland, Mw.dr. A.R. Maillé en Mw.dr. M.A.G. Schlösser)

Op basis van een enquête onder de leden is het functioneren van de werkgemeenschap eind 2000 geëvalueerd door de voorzitters. Hierbij bleek dat er zeker behoefte bestaat aan het uitwisselen van resultaten en ideeën tussen onderzoekers onderling in het veld van astma en COPD. Voor veel jonge onderzoekers is de werkgroep zelfs het enige gremium in Nederland waar specifiek hun onderzoek wordt besproken. Wel werd binnen het bestuur opgemerkt dat de interesse voor de voorbespreking van nieuwe subsidieaanvragen tanende was. Met de introductie van een vooraanmeldingsprocedure in 2000 lijkt de belangstellingstelling hiervoor zelfs nagenoeg verdwenen. De in het verleden georganiseerde thematische bijeenkomsten werden daarentegen als zeer positief ervaren.

Ook vanuit de beide 'nieuwe' programma's 'Experimenteel en Beschrijvend Onderzoek' en 'Zorg en Preventie' is aangegeven dat voortzetten van de werkgemeenschap wenselijk is.

Werkgroepen kunnen een belangrijke bijdrage leveren aan de kwaliteit van projecten en vormen een goed platform voor de uitwisseling van expertise,

vooral voor jonge onderzoekers. De werkgemeenschap kan hierbij tevens een belangrijke brug vormen tussen de programma's onderling.

Inmiddels is er gekozen voor een heldere structuur die aansluit bij de nieuwe programma's. De werkgemeenschap 'Allergie en Hyperreactiviteit' zal hiertoe worden omgezet in één werkgroep per programma: de werkgroep Experimenteel en Beschrijvend Onderzoek en de werkgroep Zorg en Preventie. De voorzitters van de programmacommissies en de programmamanagers zullen voor beide werkgroepen een nieuwe voorzitter, afkomstig uit het betreffende onderzoeksveld, voordragen. De nieuwe voorzitters worden beiden bijgestaan door een lid van de programmacommissie. Hierdoor ontstaat een optimale uitwisseling van informatie tussen het programma en de werkgroep.

Naar verwachting zal in de loop van juli bekend zijn wie de voorzitters van de beide werkgroepen worden. De bij de huidige projectgroepen aangesloten leden zullen schriftelijk op de hoogte worden gesteld van de veranderingen. Zij kunnen vervolgens kiezen bij welke werkgroep zij zich willen aansluiten. Het is ook mogelijk deel te nemen aan beide werkgroepen. Het is de bedoeling dat in september of uiterlijk in oktober de eerste bijeenkomsten in de nieuwe structuur kunnen plaatsvinden. Ook zal worden gezien welke mogelijkheden er zijn voor thematische bijeenkomsten of bijeenkomsten specifiek gericht op junior onderzoekers.

Uitwisseling van informatie tussen disciplines en instituten is één van de sterke punten van het onderzoek naar astma en COPD in Nederland. Het Astma Fonds is de voorzitters van de 'oude' werkgroepen van de huidige werkgemeenschap 'Allergie en Hyperreactiviteit' erg dankbaar voor de belangrijke bijdrage die zij hieraan hebben geleverd. De nieuwe voorzitters wacht de belangrijke taak de nieuwe structuur verder vorm te geven en de vernieuwde werkgroepen op een zelfde manier te laten groeien tot een inspirerend en actief kennisplatform.



*Coen Berends, programmamanager Experimenteel en Beschrijvend Onderzoek*

*Herry In den Bosch, programmamanager Zorg en Preventie*

*Naast voorlichting, sanering en medicamenteuze ondersteuning kan immunotherapie (zie kader pag. 5) een rol spelen bij de behandeling van allergisch astma.*

*In Nederland is de belangstelling voor immunotherapie, met name bij kinderen, vrij gering.*

*In een pro-contra discussie geven dr. Maarten Hoekstra (Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht) en prof. dr. Herman Heijens (Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam) hieronder aan waarom dit huns inziens (on)terecht is.*



## Immunotherapie bij kinderen met allergisch astma

### GEEN REDEN TOEPASSEN IMMUNOTHERAPIE OP BREDE SCHAAL

Astma komt veel voor bij kinderen: ongeveer 20% van de kinderen heeft ooit in het leven last van astma-achtige klachten.<sup>1</sup> Verondersteld wordt dat de oorzaak van astma is gelegen in de interactie tussen een bepaalde genetische predispositie en contact met omgevingsfactoren (bijvoorbeeld allergenen). In deze interactie speelt het immuunsysteem een belangrijke mediërende rol. Uit dat oogpunt is begrijpelijk dat vele vormen van behandeling van astma ingrijpen op het immuunsysteem. De behandeling van astma zou om deze reden ook wel immunotherapie genoemd kunnen worden. Echter, in het algemeen

wordt met immunotherapie bij patiënten met astma bedoeld de klassieke immunotherapie, de zogeheten desensibilisatie. Desensibilisatie is het proces waarbij getracht wordt een allergisch persoon tolerant te maken voor het allergeen waar de desbetreffende persoon een allergie voor heeft ontwikkeld. Dit proces gebeurt door diegene gedurende langere tijd, bij herhaling bloot te stellen aan kleine hoeveelheden van het allergeen. In het nu volgende zal ik bespreken waarom ik denk dat er op dit moment geen plaats is voor desensibilisatie in de behandeling van kinderen met astma.

Hiervoor wil ik twee redenen aanvoeren:

1. er is op dit moment weinig of geen wetenschappelijk bewijs voor het nut van deze behandeling
2. er zijn goede andere behandelingsmogelijkheden beschikbaar voor kinderen met astma

#### Meta-analyse

Allereerst is er op dit moment weinig of geen wetenschappelijk bewijs op grond waarvan desensibilisatie een vaste plaats kan worden geven in de behandeling van kinderen met astma. Abramson *et al.* wijdden een systematische review (en ook gedeeltelijk een meta-analyse) aan dit onderwerp ([www.care4cure.nl](http://www.care4cure.nl): kies Cochrane Library).<sup>2</sup> De onderzoekers selecteerden en beoor-

deelden gerandomiseerde en gecontroleerde studies (RCT's) over dit onderwerp die tussen 1966 en 1997 waren gepubliceerd. Zij vonden 54 kwalitatief goede RCT's bij volwassenen en kinderen. In 25 studies was huisstofmijtallergeen gebruikt, in 13 studies pollen, in 8 studies dierallergeen, in 2 studies *Cladosporium* en in 6 studies waren verschillende allergenen tegelijk gebruikt. De studies waren qua opzet en uitkomstcriteria heterogeen, hetgeen de analyse bemoeilijkte. Met betrekking tot de toepassing van immunotherapie specifiek bij kinderen kan bovendien opgemerkt worden dat Abramson *et al.* slechts 13 kinderstudies vonden, die bovendien heterogeen van opzet en interventie waren. Gedurende immunotherapie werd een significante afname gezien van symptomen, medicatiegebruik en het aantal astma-exacerbaties. Op het niveau van de longfunctie vonden zij geen effect van de immunotherapie. Wel werd een afname van de niet-specifieke, maar met name van de allergeenspecifieke bronchiale hyperreactiviteit gevonden. De auteurs concluderen op grond van deze meta-analyse dat immunotherapie bij patiënten met astma positieve effecten zou kunnen hebben. Echter, de effecten en neveneffecten van deze vorm van astmabehandeling dienen mijns inziens eerst vergeleken te worden met die van andere vormen van astmabehandeling. Afhankelijk van de uitkomst daarvan kan implementatie van immunotherapie in de dagelijkse praktijk gaan plaatsvinden.

### Inhalatiecorticosteroiden

Een tweede argument om desensibilisatie op dit moment geen plaats te geven in de behandeling van kinderen met astma is dat er goede andere

behandelingsmogelijkheden voorhanden zijn. Met name de komst van de inhalatiecorticosteroiden heeft een enorme invloed gehad op de morbiditeit van astma bij kinderen. Het langdurig gebruik van inhalatiecorticosteroiden bij kinderen met astma leidt tot een afname van de klachten, een verbetering van de longfunctie, een afname van de bronchiale hyperreactiviteit en een down-regulatie van de immuunrespons.<sup>3,4</sup> Uit andere studies bleek bovendien dat het aantal exacerbaties en daarmee ook het aantal ziekenhuisopnames afnam, het schoolver-

zuim verminderde, en de schoolprestaties van de behandelde kinderen verbeterden als ze gedurende lange tijd inhalatiecorticosteroiden gebruikten.<sup>3,5</sup> Hieruit kan geconcludeerd worden dat inhalatiecorticosteroiden op dit moment bijzonder effectieve anti-astma medicijnen zijn. Een nadeel is dat het effect van inhalatiecorticosteroiden vrij snel verdwijnt na het stoppen van de behandeling. Algemeen wordt op dit moment dan ook aangenomen dat inhalatiecorticosteroiden in principe door de meeste kinderen met astma gedurende vele jaren gebruikt

## WAT IS IMMUNOTHERAPIE?

*Allergie immunotherapie heeft tot doel allergieën, zoals allergisch astma, allergische anafylaxie en hooikoorts, te genezen door de immuunrespons op een allergeen bij te sturen. Dit gebeurt door bij de patiënt een toenemende hoeveelheid van het betreffende allergeen in te spuiten, totdat een zogeheten onderhoudsdosis is bereikt. De frequentie van de injecties varieert per allergeen. Over het algemeen duurt het een aantal maanden met wekelijkse injecties (zoveel mogelijk in dagbehandeling) totdat de onderhoudsdosering bij de patiënt is bereikt. De onderhoudsdosering wordt vervolgens maandelijks toegediend gedurende een aantal jaren. De gemiddelde duur van de therapie is ongeveer 3 jaar.*

*Tot op heden is het exacte werkingsmechanisme van immunotherapie niet bekend. Er zijn twee mogelijke mechanismen bekend. Het eerste gaat uit van de toename van allergeen-specifiek IgG die ontstaat door de immunotherapie. Dit IgG voorkomt mogelijk de binding van het allergeen aan IgE, en daarmee de allergische reactie voorkomen. Vrij recent is geopperd dat immunotherapie de activiteit van allergeen-specifieke T cellen verlaagt. Dit zou het gevolg zijn van een toegenomen productie van interleukine-10 (IL-10) en transforming growth factor b (TGF-b) als reactie op de immunotherapie.*

*Het succes van de immunotherapie hangt sterk af van het soort allergeen dat wordt gebruikt. Anders gezegd, het hangt af van de frequentie van "normale" belasting met het allergeen. Immunotherapie met allergenen waarmee van nature sporadisch contact optreedt, zoals bij een wesp, is in meer dan 95 procent van de gevallen succesvol. Hetgeen voor patiënten met een bijen- of wespenallergie gunstig is, want er is geen andere therapie mogelijk. Daarentegen heeft immunotherapie met huisstofmijtallergeen, een allergeen met een hoge 'natuurlijke' blootstelling, slechts in ongeveer 50 procent van de gevallen succes. De seizoensgebonden allergieën, zoals voor berken- en graspollen zit wat betreft hun succespercentage hier tussenin. Immunotherapie voor voedselallergie is tot op heden nog niet mogelijk gebleken.*

*In uitvoering van immunotherapie is de laatste tijd aan verandering onderhevig. Zo bestaan er "rush" protocollen waarbij de duur van immunotherapie sterk wordt verkort, met name fase tot aan de onderhoudsdosering. Er wordt gewerkt aan een sublinguale toediening van het allergeen, hetgeen de therapie voor de patiënt prettiger maakt. Daarnaast wordt op laboratoriumschaal hard gewerkt aan het verbeteren van de grondstof voor immunotherapie. Allergenen worden aangepast en er worden immunomodulerende stoffen aan toegevoegd.*

*dr. Edward F. Knol, medisch bioloog/immunoloog,  
afd. Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht*

dienen te worden. Dit roept terecht vragen op over mogelijke ongewenste neveneffecten van het langdurig gebruik van inhalatiecorticosteroiden bij kinderen. Diverse onderzoekers hebben de laatste jaren evenwel laten zien dat de ongewenste neveneffecten van inhalatiecorticosteroiden bij kinderen met astma ook op de lange termijn gering van omvang zijn en daarmee nauwelijks klinisch relevante betekenis hebben.<sup>6</sup> Met nadruk dient gesteld te worden dat het hier gaat om kinderen ouder dan 6 jaar. Over neveneffecten van langdurig gebruik van inhalatiecorticosteroiden bij jonge kinderen zijn nog onvolledige gegevens bekend om een uitspraak te kunnen doen. Dergelijke gegevens zullen de komende jaren beschikbaar komen.

Op grond van de bovenstaande argumenten luidt mijn conclusie

dat er op dit moment geen reden is om klassieke immunotherapie toe te voegen aan de behandelingsmogelijkheden van astma op de kindereleeftijd. Als er al een plaats voor het inzetten van immunotherapie is, dan betreft dit een zeer beperkte groep kinderen met ernstig astma. Ik zou dan willen pleiten voor een behandeling in een onderzoeksopzet, zodat de resultaten gebruikt kunnen worden om immunotherapie een plaats te geven in de behandeling van kinderen met astma.

*dr M.O. Hoekstra, kinderarts,  
Wilhelmina Kinderziekenhuis Utrecht,  
[m.o.hoekstra@wzk.azu.nl](mailto:m.o.hoekstra@wzk.azu.nl)*

#### Referenties

1. Dodge RR e.a. The prevalence and incidence of asthma and asthma-like symptoms in a general population sample. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:567-75.
2. Abramson MJ. Allergen immunotherapy for asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 4, 2001. Oxford: Update Software.*
3. Van Essen-Zandvliet EEM van, ea. Effect of 22 months of treatment with inhaled corticosteroid therapy for obstructive airways disease. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:547-54.
4. Hoekstra MO. Can eosinophil derived proteins be used to diagnose or to monitor childhood asthma? *Clin Exp Allergy (Editorial)* 1999;29:873-4.
5. Suissa S, Ernst P. Inhaled corticosteroids: impact on asthma morbidity and mortality. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:937-44.
6. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment of inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *N Engl J Med* 2000;343:1064-9.

## IMMUNOTHERAPIE BIJ KINDEREN BELANGRIJKE OPTIE

Heeft immunotherapie een plaats bij kinderen, in het bijzonder voor behandeling van astma, is de vraag. Welke zijn de overwegingen en tot welke plaatsbepaling kan worden besloten, momenteel en in de nabije toekomst? Dit brengt me op de volgende stelling, waarvoor ik in het vervolg van mijn bijdrage de argumenten en overwegingen zal geven.

#### Stelling:

**Immunotherapie kan, juist bij kinderen, een belangrijke optie zijn om bij te dragen aan optimale behandeling van astma, mits bij goed geselecteerde patiënten op de juiste wijze immunotherapie in het**

**therapieplan wordt ingebouwd. Deze optie wordt steeds interessanter gezien de ontwikkelingen bij de allergenpreparaten en inzichten in de immunopathologie.**

Het belang van de factor allergie als drijvende kracht in de immunopathologie die leidt tot astma, rhinitis en andere manifestaties wordt vaak onderschat in therapieschema's bij astma. De mate van allergie is een zeer belangrijke, zo niet de belangrijkste, risicofactor voor het beloop en de ernst van astma. Dit blijkt uit waarnemingen van retrospectieve analyses en prospectieve studies die kijken naar eindpunten als de ernst van astmatische

klachten, bronchiale hyperreactiviteit en verlies van longfunctie.<sup>1,2</sup> De Melbourne Astma Study Group en ook anderen documenteerden dat atopie rond de leeftijd van 6-12 jaar het belangrijkste relatieve risico vormde voor de ernst van astma en de ontwikkeling van bronchiale hyperreactiviteit in de rest van het leven.

In diverse longitudinaal vervolgde geboorte-cohortgroepen is gebleken dat vroege sensibilisatie voor inhalatie-allergenen een belangrijke indicator is voor het ontwikkelen van allergisch astma. In de Duitse Multicenter Allergy Studie (n=1314) bleek bijvoorbeeld dat de aanwezigheid van IgE tegen inhalatie-allergenen op 2 jaar een hoge kans geeft op astma op de leeftijd van 7 jaar met een relatief risico van 10.12.<sup>3</sup> Dit impliceert dat vroeg ontstaan van sensibilisatie tegen inhalatie-allergenen,

vooral graspollen, en het persisteren de belangrijkste drijvende kracht is achter de ontwikkeling en de ernst van het beloop van atopisch astma. Daarom zal een therapeutische benadering die in staat is sensibilisatie voor allergenen tegen te gaan potentieel zeer zinvol zijn voor het beloop van atopisch astma. Dit geldt waarschijnlijk vooral indien begonnen kan worden op relatief jonge leeftijd.

### Afname astmaklachten

Immunotherapie moet beschouwd worden als de enige beschikbare optie voor een specifieke en curatieve therapeutische benadering van allergie en daardoor (een deel van) astma. Het heeft potentieel "disease modifying" capaciteiten, terwijl dit voor de huidige toegepaste astmatherapeutica niet of veel minder geldt. Immunotherapie blijkt het natuurlijk beloop van allergische aandoeningen te kunnen modifieren, zoals recent werd aangetoond in de zeer zorgvuldig uitgevoerde en recent gepubliceerde PAT-studie.<sup>4</sup> Deze toonde aan dat bij 205 kinderen van 6-14 jaar met rhinitis en mild astma, immunotherapie met pollenallergeen gedurende 3 jaar leidde tot een duidelijk afname van astmaverschijnselen optraden (odd ratio 2.52), alsmede een lagere bronchiale hyperreactiviteit in vergelijking met een controlegroep. De benodigde dosis inhalatiesteroiden veranderde als gevolg van de immunotherapie niet significant.

De effectiviteit van immunotherapie blijkt te kunnen persisteren gedurende tenminste enkele jaren na de behandelperiode.<sup>5-8</sup> Dit toont aan dat met immunotherapie disease modifying effecten kunnen worden bereikt, zowel gemeten met functionele parameters, maar vooral voortgaand na beëindiging van de behandeling.

Immunotherapie blijkt ook het ontstaan van nieuwe sensibilisaties te kunnen verminderen, zoals vooral gevonden is in studies bij kinderen.<sup>9-12</sup> De klinische relevantie van deze beschermende effecten voor andere sensibilisaties zal verder moeten worden bestudeerd. Zij zijn in principe een positief argument voor de waarde van immunotherapie, vooral op de kinderleeftijd, waarin sensibilisaties meestal sequentieel ontstaan.

Anderzijds moet worden opgemerkt dat gedurende immunotherapie zich nieuwe (IgE-) immunoresponsen kunnen ontwikkelen tegen nieuwe epitopen van het allergeen.<sup>13</sup> Ook sensibilisatie voor voedselallergenen door immunotherapie blijkt mogelijk.<sup>14</sup>

### Kwaliteit

Dit toont aan dat de kwaliteit van de toegepaste preparaten zeer belangrijk is. In feite is ontwikkeling van immunotherapie, wat betreft preparaatkarakterisering, het nagaan van immunologische effecten en de bestudering van de lange-termijn effecten, vergelijkbaar met de ontwikkeling van vaccins tegen infecties. Er dienen daarom dezelfde wetenschappelijke principes te worden gevolgd. Moderne moleculair-biologische methoden maken het mogelijk de preparaten zo zorgvuldig mogelijk te analyseren op epitopsamenstelling en immuniserend vermogen. Biologische variatie en preparaatvariatie kunnen voorkomen worden door het gebruik van recombinante allergenen. Deze zijn voor de meeste voorkomende allergenen inmiddels beschikbaar.

Toepassing van peptide-chemie en recombinant DNA-technologie maakt het mogelijk de antigene structuur van het preparaat aan te passen waardoor de allergene werking ervan wordt

verminderd. Het immunomodulerend vermogen kan hierdoor worden geoptimaliseerd en de kans op neveneffecten worden verminderd.<sup>15-17</sup>

De nieuwe productiemethoden openen tevens mogelijkheden voor behandeling via alternatieve routes, zoals immunotherapie via orale, nasale of bronchiale toediening. Hierbij kunnen hogere doses worden gebruikt zonder bijwerkingen te krijgen. Deze vaccintechnologie ontwik-



kelt zich steeds verder, waardoor studies in verschillende tijdsperioden niet goed vergelijkbaar zijn. Dit wordt meestal niet in ogenschouw genomen. Veelal zullen in de meer recente studies optimalere preparaten worden toegepast.

### Recente studies

De Cochrane reviews, gebaseerd op meta-analyses en evidence based principes, die mijn geachte collega Hoekstra op uitnemende wijze bespreekt, hebben het risico dat onderzoekingen met minder goed gekarakteriseerde en immunologisch minder optimale preparaten en minder optimale onderzoeksmethoden, te veel waarde worden toegekend en recente onderzoekingen te weinig aandacht krijgen. De laatste jaren worden in toenemende mate met betere uitgangspunten goede studies uitgevoerd door gerenommeerde

onderzoeksgroepen. Het is dus belangrijk vooral te kijken naar meer recente studies met goede methodologie, goede preparaten en meetmethoden, uitgevoerd door groepen met een hoge wetenschappelijke reputatie en gepubliceerd in tijdschriften met 'sterke reviewing'. De studies van Durham en medewerkers (Londen) kunnen hiertoe worden gerekend. Zij toonden in een groep volwassen patiënten van het Brompton Hospital/National Heart-Lung Institute aan dat immunotherapie effectief was in het onderdrukken van neus- en pulmonale symptomen, alsmede in staat was tot immunomodulering. Geregistreerd werd een persisterende vermindering van de late type huidreactie, alsmede de CD3+ T-cel infiltratie en IL-4 mRNA expressie in huid en neusmucosa.<sup>12,18</sup>

De groep van prof. Steven Durham laat tevens zien dat de klinische effectiviteit langdurig is na stoppen van de behandeling van 3 tot 4 jaar therapie met persisterende veranderingen in de immunoreactiviteit. Dit is ook in andere studies waargenomen.<sup>19</sup>

De groep van Prof. Henning (Kopenhagen) kon samen met een groep uit Stockholm in een zorgvuldige studie in een 3 jaar durende graspollen immunotherapie bij kinderen van 7-16 jaar aantonen dat de PC20 voor huis-

stofmijt- en voor kattenallergeen significant meer steeg in de actief behandelde groep bij jaarlijkse metingen. Ook de PC20 histamine steeg.<sup>11</sup>

Voor een plaatsbepaling van immunotherapie is het ook zinvol naar de recente position statements van expertgroepen onder auspiciën van de WHO te kijken. Het WHO-initiatief ARIA<sup>20</sup> komt op basis van evidence based benadering tot de conclusie dat immunotherapie beschouwd moet worden als een effectieve therapie in combinatie met medicamenteuze behandelingen in goed geselecteerde patiëntengroepen.<sup>21</sup> Ook een recent EAACI position statement concludeert dat immunotherapie een goede optie is.<sup>22</sup> Een andere ontwikkeling in therapieschema's betreft combinatie van immunotherapie met toediening van andere moleculen. Een interessante combinatie is recent gerapporteerd; deze betreft graspollenimmunotherapie in combinatie met anti-IgE (Omalizumab) onderzocht bij kinderen van gemiddeld 11.8 jaar (6-17). De combinatie resulteerde in significant betere klachtenreductie dan elk van de behandelingen apart.<sup>23</sup> Uiteraard dienen nieuwe studies scrupuleus op hun implicaties en effecten te worden geanalyseerd.

## Conclusie

Op basis van de bovenstaande overwegingen trek ik de volgende conclusie ten aanzien van het toepassen van immunotherapie bij kinderen met astma. Gegeven de grote impact van de factor allergische activering van de immunopathologie voor de ernst en het beloop van astma, alsmede het potentiële "disease modifying" karakter met langdurige effectiviteit na stoppen van de behandelingen, kan immunotherapie een goede behandeloptie zijn bij een geselecteerde groep patiënten, te weten patiënten met ernstig, zeer atopisch astma, waarbij de conventionele therapie niet voldoet. Gezien de technologische ontwikkelingen ten aanzien van de productie van de preparaten, alsmede de betere methodologie van de studies van goede onderzoeksgroepen, dient vooral naar de meer recente en de lopende studies te worden gekeken.

Deze studies leveren in toenemende mate evidentie dat immunotherapie voldoende effectief en veilig is om een plaats te verdienen in behandelingschema's bij hoog allergie-/astmarisico, vooral op relatief jonge leeftijd, in goede combinatie met conventionele therapie. Het is voorts belangrijk om door goede studies de effecten van immunotherapie bij astmapatiënten te karakteriseren en daarmee de indicaties beter te kunnen uitzoeken.

*Prof. Dr. H.J. Neijens, Erasmus MC, Sophia Kinderziekenhuis, subafdeling Kinderlongziekten/allergologie-immunologie*

## Referenties

- Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med* 1995; 332: 133-138.

## Deadline subsidie-aanvragen 2003

Zowel voor het programma Experimenteel en Beschrijvend Onderzoek als het programma Zorg en Preventie kunnen in 2003 weer onderzoeksprojecten worden aangevraagd.

De deadline is VOOR BEIDE PROGRAMMA's vastgesteld op 13 JANUARI.

Met het vervroegen van de deadline wil het Astma Fonds bereiken dat de gehele subsidieprocedure vóór de zomervakantie is afgerond.

2. Jenkins MA, Hopper JL, Bowes G, Carlin JB, Flander LB, Giles GG. Factors in childhood as predictors of asthma in adult life. *BMJ* 1994; 309: 90-93.
3. Illi S, Von Mutius E, Lau S, Nickel R, Nigemann B, Sommerfeld C, Wahn U. The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 709-714.
4. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, Koivikko A, Koller DY, Niggemann B, Norberg LA, Urbanek R, Valovirta E, Wahn U. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 251-256.
5. Hedlin G, Heilborn H, Lilja G, Norrlind K, Pegelow KO, Schou C, Lowenstein H. Longterm follow-up of patients treated with a three years course of cat or dog immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 879-885.
6. Des Roches A, Paradis L, Knani J, Hejjaoui A, Dhivert H, Chanez P, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized Derm. P extract. Duration of efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy* 1996; 51: 430-434.
7. Adriano R, Augeri M, Kroon L, Passalacqua G, Canonica GW. Longterm allergoid immunotherapy to *Parietaria*: clinical and immunological effects in a double blind fashion. *Allergy* 1999; 54: 313-319.
8. Des Roches A, Paradis L, Menardo J-L, Bouges S, Daures J-P, Bouques J. Immunotherapy with a standardized Derm. P extract. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 450-451.
9. Pajno G, Barberio G, de Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in astmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1392-1397.
10. Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, Isola S, Puccinelli P, Parmiani S, Ricciardi L. Prevention of new sensitization in monosensitized subjects, submitted to specific immunotherapy or no. A retrospective study. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1295-1302.
11. Hedlin G, Wille S, Browaldh L, Hildebrand H, Holmgren D, Lindfors A, Nordvall SL, Lowenstein H. Immunotherapy in children with allergic asthma: effect on bronchial hyperactivity and pharmacotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 609-614.
12. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, Till SJ, Hamid QA, Nouri-Aria KT. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341: 468-475.
13. Ball T, Sperr WR, Valent P, Lidholm J, Spitzauer S, Ebner C, Kraft D, Valenta R. Induction of antibody responses to new B cell epitopes indicates vaccination character of allergen immunotherapy. *Eur J Immunol* 1999; 29: 2026-2036.
14. van Ree R, Antonicelli L, Akkerdaas JH, Garritani MS, Aalberse RC, Benifaci F. Possible induction of food allergy during mite immunotherapy. *Allergy* 1996; 51: 108-113.
15. Olsson S, van Hage-Hamsten M, Whitley P. Contribution of disulphide bonds to antigenicity of Lep d 2 the major allergen from the dust mite. *Mol Immunol* 1998; 35: 1017-1023.
16. Oldfield WL, Kay AB, Larchie M. Allergen derived T- cell peptide - induced late asthmatic reactions precede the induction of antigen -specific huporesponsiveness in atopic asthmatic subjects. *J. Immunol* 2001; 167: 1734-39.
17. Focke M, Mahler V, Ball T, Sperr WR, Majlesi Y, Valent P, Kraft D, Valenta R. Nonanaphylactic synthetic peptides derived from B cell epitopes of the major grass pollen allergen. Phl p 1 for allergen vaccination. *FASEB J* 2001; 15: 2042-2044.
18. Durham SR, Ying S, Varney VA, Jacobson MR, Sudderick RM, Mackay IS, Kay AB, Hamid QA. Grass pollen immunotherapy inhibits allergen-induced infiltration of CD4+ T lymphocytes and eosinophils in the nasal ucosa and increases the number of cells expressing messenger RNA for interfereon-gamma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97: 1356-1365.
19. Editorial. Long lasting clinical efficacy of allergen specific immunotherapy. *Allergy* 2002; 57:275-6.
20. Bousquet J. van Couwenberge P. WHO position paper. Allergic Rhinitis and its impact on on Asthma. (ARIA). *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 108: s147-s334).
21. Bousquet J, Lockey RF, Mailing HJ, WHO panel members. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *Allergy* 1998; suppl. 44: 1-42.
22. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P, van Hage-Hamsten M, Wuthrich B. A position statement from the nomenclature committee task force. *Allergy* 2001; 56: 813-824.
23. Kuehr J, Brauburger J, Zielen S, Schauer U, Kamin W, Von Berg A, Leupold W, Bergmann KC, Rollnick-Werninghaus C, Grave M, Hultsch T, Wahn U. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 274-280.

## Jaarvergadering Zorg en Onderzoek



28 november 2002 congrescentrum De Eenhoorn, Amersfoort

thema: TOENAME VAN ASTMA BIJ KINDEREN

info: e-mail: [research@astmafonds.nl](mailto:research@astmafonds.nl)  
tel.: 033-4341223/1245

# Small Airways Symposium



*In de jaren zestig was er veel belangstelling voor de rol van de kleine luchtwegen bij het ontstaan van longaandoeningen zoals astma en COPD. Mede doordat er geen goede mogelijkheden bestonden om de kleine luchtwegen te onderzoeken, is deze belangstelling geleidelijk weggeëbd. Na het beschikbaar komen van nieuwe diagnostische technieken heeft het GRIAC (Groningen Research Institute for Asthma and COPD) het onderzoek naar de rol van kleine luchtwegen bij astma en COPD weer opgepakt. Daar nog veel onbekendheid heerst over dit onderwerp is besloten een symposium over de kleine luchtwegen te organiseren. Dit symposium werd op 27 maart j.l. gehouden in het Academisch Ziekenhuis Groningen. De voordrachten besloegen de pathofysiologie, de diagnostische mogelijkheden en de nieuwe ontwikkelingen in de behandeling van de kleine luchtwegen bij longaandoeningen. De firma AstraZeneca trad op als sponsor.*

## Pathofysiologie

In de eerste lezing (voorbereid door prof. S.E. Wenzel, maar door omstandigheden gehouden door dr. N.H.T. ten Hacken, Groningen) werd de pathofysiologische rol van de kleine luchtwegen in astma toegelicht aan de hand van onderzoek uit de radiologie, fysiologie en pathologie. Radiologisch onderzoek (CT-scan) laat zien dat na uitademen tot het residuaal volume de longen van astma patiënten grotere gebieden tonen met "airtrapping" - als gevolg van het dichtvallen van de kleine luchtwegtakjes - dan longen van gezonde proefpersonen. Deze airtrapping kan men ook aantonen met een MRI-scan, waarbij de patiënt helium inademt. Fysiologische bewijzen voor verhoogde airtrapping zijn o.a.:

verlaging van FVC na provocatie met methacholine, en verhoging van het closing volume in de single breath N<sub>2</sub>-test.

Uit bestudering van de kleine luchtwegen op pathologisch niveau (autopsie materiaal) blijkt dat bij astmapatiënten ook de luchtwegwand van de kleine luchtwegen verdikt is. In de wand van deze kleine luchtwegen blijkt het aantal eosinofiele granulocyten significant hoger en meer geactiveerd te zijn (EG2 expressie) dan de eosinofiele granulocyten in de grote luchtwegen. Ook het aantal IL-4 en IL-5 positieve cellen (mRNA) en het aantal mestcellen (tryptase) is groter in de kleine luchtwegen dan in de grotere luchtwegen van astmapatiënten. Opvallend hierbij is dat deze ontstekingscellen zich meer in de binnen-

wand dan buitenwand bevinden. Vervolgens lichtte prof. W.

Timens de pathofysiologische rol van de kleine luchtwegen bij COPD toe. Ook bij COPD is gevonden dat de mate van ontsteking (voor wat betreft CD8 T-cellen, IL-8, MCP-1 en ICAM-1) in de kleine luchtwegen vergelijkbaar is met die in de grote luchtwegen. Het aantal neutrofielen, macrofagen en CD8 T-cellen is bij COPD patiënten zelfs hoger in de kleine luchtwegen dan in de grote luchtwegen. Deze cellen zijn voornamelijk in het epitheel aanwezig.

Onderzoek naar de aanwezigheid van matrixmoleculen in het peribronchiolaire gebied heeft uitgewezen dat de expressie van decorine en biglycan verlaagd is bij patiënten met ernstig emfyseem ten opzichte van patiënten

met mild emfyseem en controles. Bij mensen met ernstig emfyseem is expressie van heparansulfaat proteoglycanen in de alveolaire septa ook verlaagd. Er zijn er geen verschillen gevonden in expressie van collageen I, III, IV, fibronectine en laminine. Of het verlies van expressie van decorine en biglycan in de kleine luchtwegen een intrinsiek defect bij deze patiënten is of dat het veroorzaakt wordt door chronische schade ten gevolge van roken is op dit moment niet bekend.

#### Diagnostische mogelijkheden

Prof. M. Tanaka, prof. D.P. Tashkin en prof. P.J. Sterk bespraken de diverse diagnostische mogelijkheden van kleine luchtwegen. Er zijn nieuwe ultradunne scopen (2 mm of 2,8 mm) in ontwikkeling die de kleine perifere luchtwegen kunnen bereiken. Met behulp van een nieuwe dunne cytologische brush kan celmateriaal uit de kleine luchtwegen worden verkregen. Naast bronchoscopie kan gebruik gemaakt worden van beeldvormende technieken zoals de CT-scan. Een techniek in opkomst is de multislice CT-scan. Hiermee kunnen lumina groter dan 2 mm (generatie 7-8) en wanddiktes groter dan 2 mm kunnen wel worden bepaald. De resolutie is echter niet hoog genoeg om de wanddikte van de kleine luchtwegen te kunnen meten. Een indirecte methode om een indruk te krijgen over de rol van de kleine luchtwegen is het aantonen van verschillen in regionale airtrapping voor en na interventie. De studie van Goldin is hiervan een goed voorbeeld (Goldin *et al.* JACI1999;104:S258). In deze studie werd onderzoek verricht naar de verschillen in regionale airtrapping voor en na methacholine provocatie, zowel voor als na behandeling met HFA-beclomethason (beter perifere depositie) of

CFC-beclomethason.

Tot slot kwam nog een 'oude' en soms vergeten longfunctietechniek, de stikstof uitwas test (single breath nitrogen test [SBN<sub>2</sub>]), aan bod. Deze test is geschikt om ongelijkmatige ventilatie mee aan te tonen. Hierbij wordt na volledige uitademing pure zuurstof ingeademd. Tijdens de daaropvolgende uitademing wordt de stikstofconcentratie gemeten in de uitademingslucht. Deze test is ook geschikt om het volume waarbij kleine luchtwegen samenvallen (het z.g.n. closing volume) te bepalen.

#### Nieuwe ontwikkelingen in de behandeling

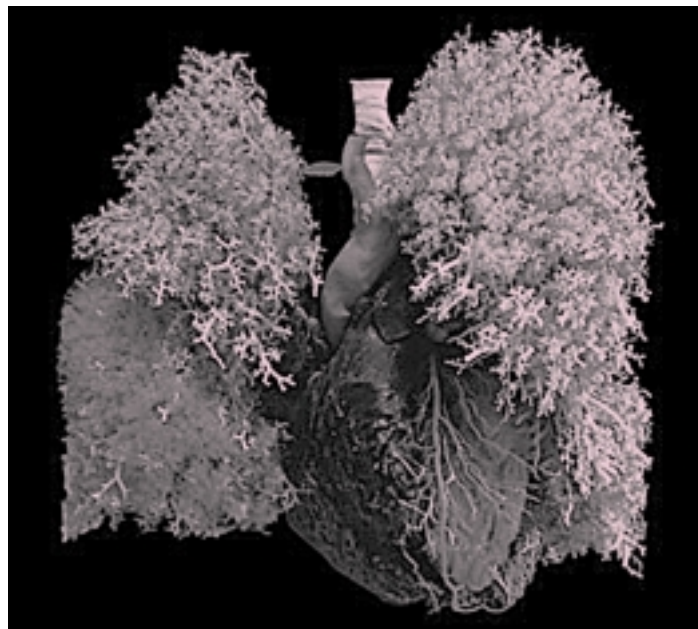
Het onderwerp 'nieuwe ontwikkelingen in de behandeling' werd besproken door prof. J.C. Kips en prof. P.J. Barnes.

O'Byrne *et al.* (AJRCCM 2001; 164:1392) toonden vorig jaar aan dat therapie met een combinatie van inhalatiecorticosteroiden en langwerkende  $\beta_2$ -mimetica leidt tot een verlaging van het aantal exacerbaties bij patiënten met licht astma. Ten grondslag hieraan ligt waarschijnlijk het additief effect van beide middelen.

Inhalatiecorticosteroiden remmen de plasma exsudatie, celinfiltratie en luchtweg remodelering, terwijl langwerkende  $\beta_2$ -mimetica gladde spiercellen in de luchtwegen relaxeren. Beide middelen hebben farmacologisch gezien een synergistisch effect. Corticosteroiden leiden tot een toename in  $\beta_2$ -receptor

synthese en een afname in  $\beta_2$ -receptor desensitisatie terwijl langwerkende  $\beta_2$ -mimetica leiden tot priming van de steroidreceptor met als gevolg een hogere steroidactiviteit waardoor met minder steroiden zou kunnen worden volstaan. Wat het effect van deze behandeling is op kleine luchtwegpathologie is nog niet duidelijk.

Een overzicht van nieuwe therapeutische ontwikkelingen op het gebied van behandeling van pathologie van de kleine luchtwegen vormde de afsluiting van dit deel van de dag. Bij de behandeling is het van belang te streven naar een adequate depositie van inhalatiemedicatie. Het ontwikkelen van kleinere partikels zal een betere depositie geven in de kleine luchtwegtakjes en de effectiviteit van het medicament verhogen. Ook kun-



nen de kleine luchtwegen bereikt worden via de systemische circulatie na absorptie van een inhalatiemedicament dat neerslaat in de grote luchtwegen. Orale medicatie bereikt de kleine luchtwegen ook, maar heeft het probleem van systemische bijwerking. Er kwamen veel nieuwe medicamenten aan de

orde: langwerkende  $\beta_2$ -agonisten en anticholinergica, mediator antagonisten (leukotriëneremmers), nieuwe anti-inflammatoire behandelingen en immunomodulatie (PDE4-remmers, NF- $\kappa$ B-remmers, p38 MAP kinase remmers, anti-IL-5 / anti-IL-4 / anti-IgE / anti-TNF antilichamen en antagonisten voor chemokine receptor (CXCR2)). Vaak moet bij deze nieuwe vormen van therapie een afweging worden gemaakt tussen de effectiviteit en de bijwerkingen. Als vuistregel geldt dat minder specifieke middelen vaak effectiever zijn, maar ook meer bijwerkingen geven.

### Conclusie

Er is nog relatief weinig onderzoek gedaan naar de rol van de kleine luchtwegen bij astma en COPD aangezien de kleine luchtwegen moeilijk te bereiken zijn voor onderzoek. Toch kwam in dit congres duidelijk naar voren dat de kleine luchtwegen bijdragen aan het ziekteproces. Om de kennis hierover te vergroten zijn betere onderzoekstechnieken noodzakelijk. Nieuwe ontwikkelingen in de diagnostiek, zoals de ultradunne bronchoscopie en diverse beeldvormende technieken lijken veelbelovend. Daarnaast zal manipulatie van de deeltjes grootte van

inhalatiemedicatie in de toekomst waarschijnlijk leiden tot een betere behandeling van de kleine luchtwegen.

**Toby Dijkstra en Machteld Hylkema,**  
Afdeling Longziekten, afdeling Pathologie  
en Laboratorium Geneeskunde,  
Academisch Ziekenhuis Groningen /  
Rijksuniversiteit Groningen



## Biotechnologie en politiek

*Ter gelegenheid van zijn 10-jarig bestaan organiseerde het biotechnologisch bedrijf Genzyme Nederland op 10 april 2002 een jubileumcongres getiteld 'Vote for the future'. Tijdens dit congres lieten vertegenwoordigers van de wetenschap, politiek en patiëntenverenigingen vanuit verschillende invalshoeken hun licht schijnen over het thema biotechnologie. Dr. Coen Berends, Programma manager Experimenteel en Beschrijvend Onderzoek van het Nederlands Astma Fonds, bezocht de bijeenkomst.*

Ook in het onderzoek naar astma en COPD zijn nieuwe biotechnologische technieken omarmd. Ze lijken ons in belangrijke mate verder te kunnen helpen in de zoektocht naar meer kennis over deze aandoeningen en naar nieuwe vormen van diagnostiek en behandeling ervan. Toch lijkt er voor politici nog onvoldoende reden om astma en COPD onderdeel uit te laten maken van het beleid dat de Nederlandse en Europese overheden voeren ten aanzien van biotechnologie. Reden genoeg om dit congres te bezoeken. Biotechnologie, en 'genomics' – het onderzoek naar de manier waarop genen in de cel samenwerken - in het bijzonder, heeft momenteel volop de aandacht van de politiek. Geadviseerd door de zogeheten Tijdelijke Adviescommissie Kennisinfrastructuur Genomics, stelde de overheid vorig jaar extra geld beschikbaar voor het stimuleren van het onderzoek op het gebied van

'genomics'. Onderwijsminister Hermans noemde tijdens zijn presentatie nog maar eens het bedrag waarom het hierbij gaat: 188 miljoen euro voor de komende vijf jaar. Het Nationaal Regie-orgaan Genomics heeft na een eerste ronde vier voorstellen voor het opzetten van Genomics Zwaartepunten geselecteerd. De vier genomineerden, prof.dr. A. Berns (Cancer Genomics), prof.dr.W. Stiekema (The Centre for Biosystems Genomics), prof.dr. J.T. Pronk (Kluyver Centre for Genomics of Industrial Fermentation) en prof.dr. G.J.B. van Ommen (Multifactorial Diseases: Common Determinants, Unifying Technologies, moeten hun plannen nu verder uitwerken in een businessplan. In september wordt bekend welke van deze vier kandidaten definitief in aanmerking komen voor financiering. De politiek heeft hoge verwachtingen ten aanzien van deze zwaartepunten. Dit betreft overigens niet alleen wetenschap-

pelijke, maar ook economische verwachtingen. Hermans gaf aan dat met de komst van genomics de grenzen tussen fundamenteel en toegepast onderzoek vervaagen. Hierdoor kunnen resultaten van onderzoek sneller ter beschikking komen voor de klinische praktijk.

### Niet overdrijven

In zijn voordracht waarschuwde prof. Ronald Plasterk, directeur van het Hubrecht Laboratorium voor Ontwikkelingsbiologie in Utrecht, voor een hype rond biotechnologie. Het idee dat iedereen over twintig jaar 120 jaar oud wordt, kinderen op maat gemaakt worden en we met ons DNA profiel naar de apotheek stappen, is niet realistisch, stelde hij. Dit zijn toekomstbeelden waarmee biotechnologische bedrijven, journalisten of tegenstanders van biotechnologie de gevolgen van de nieuwe ontwikkelingen en mogelijkheden van biotechnologie in positieve of negatieve zin overdrijven. Deze voorspellingen komen uit praktische overwegingen niet uit. Waar een aantal jaren geleden veel verwacht werd van nieuwe DNA-technologie voor de gezondheidszorg, blijkt de uiteindelijke winst tot nu toe met name in de criminologie geboekt te zijn. Volgens Plasterk is het belangrijker om met behulp van biotechnologie te zoeken naar nieuwe 'drug targets', biologische structuren waar medicijnen op kunnen inwerken, dan te zoeken naar de juiste dosering voor de individuele patiënt. Hierbij maakt hij de vergelijking met een aspirientje. 'Als je weet dat het innemen van twee aspirientjes bij iedereen helpt tegen hoofdpijn en bovendien veilig is, waarom zou je dan duur onderzoek doen om te kijken of er mensen zijn die met anderhalf tablet van hun hoofdpijn af zijn?', chargeerde Plasterk.

### Goldrush

Het woord was vervolgens aan mevrouw H. Meutgeert van de Vereniging voor Kinderen met Stofwisselingsziekten/Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VKKS/VSOP), een organisatie voor mensen die betrokken zijn bij erfelijke en/of aangeboren aandoeningen. Zij maakte op indrukwekkende wijze duidelijk wat biotechnologie voor patiënten kan betekenen. Als vertegenwoordiger van deze patiëntenvereniging en moeder van een kind met een zeldzame genetische aandoening (5 patiënten in Nederland, 250 over de gehele wereld) legde zij uit dat een goede samenwerking tussen biotechnologische bedrijven, onderzoekers en patiënten voor bepaalde groepen patiënten een belangrijke stap is. H. Termeer, CEO van Genzyme, merkte naar aanleiding hiervan op dat de politiek kan helpen om een aantal stappen van fundamenteel onderzoek naar behandeling efficiënter te laten verlopen. In Nederland zitten 430 nieuwe geneesmiddelen in de ontwikkelingsfase. Het duurt nog wel een tijdje voordat die op de markt zijn. Plasterk waarschuwde in de discussie tegen een 'goldrush' gevoel dat, met name bij patiënten, tot teleurstellingen kan leiden. De dag werd besloten met een politiek debat onder leiding van Gerard Arninkhof, eindredacteur van het NOS journaal. Deze discussie was onderhoudend maar tevens een beetje rommelig, mede doordat de hoofden van aanwezigen meer stonden naar de presentatie van het NIOD-rapport dezelfde dag. De discussie raakte bovendien enigszins vertroebeld door thema's als genetische modificatie van gewassen en hoge medicijnprijzen erbij te betrekken. De aanwezige politici van de VVD, D66, de Socialistische Partij en de

PvdA spraken genuanceerd over biotechnologie, maar hadden ieder hun reserves.

Genzyme kan tevreden terugkijken op een boeiende bijeenkomst. In ieder geval is duidelijk geworden dat de ontwikkelingen in de biotechnologie voor een ander perspectief op de weg van fundamenteel onderzoek naar toepassing zorgen. Op die weg zijn de patiëntenverenigingen voor biotechnologie bedrijven, onderzoekers en beleidsmakers een belangrijke en serieuze partner geworden. De economische verwachtingen van biotechnologie zijn hoog, alhoewel er in deze sector tot nu toe meer is geïnvesteerd dan er aan verdiend is. Het is wel teleurstellend te moeten constateren dat bij de uitwerking van de Nederlandse genomics zwaartepunten geen onderzoekers zijn genomineerd die aan astma of COPD werken. Ook in het Europese 6e meerjaren kader programma (2.200 miljoen euro voor 'genomica en biotechnologie voor de gezondheid'), worden wel kanker, hart- en vaatziekten, en diabetes met name genoemd, maar astma en COPD niet. Dit terwijl COPD tot de top vijf van doodsoorzaken wereldwijd behoort en ook binnen dit veld hard gewerkt wordt met nieuwe technologieën voor het zoeken van drug targets en nieuwe vormen van diagnostiek. Kennelijk is het ons nog niet gelukt de problematiek rond astma en COPD zodanig op de politieke kaart te zetten dat ook deze aandoeningen een prominente plek krijgen in deze grote onderzoeksprogramma's.

### Coen Berends

*Programma manager Experimenteel en Beschrijvend Onderzoek, Nederlands Astma Fonds*





*De Cochrane Collaboration is een internationale non-profit organisatie waarin klinici en onderzoekers de bestaande kennis over effectiviteit van gezondheidszorginterventies samenvatten in systematische reviews. Deze reviews worden op CD-ROM aan abonnees toegezonden; de samenvattingen ervan zijn gratis te raadplegen op het internet ([www.cochrane.nl](http://www.cochrane.nl)). In 2000 is het Astma Fonds een samenwerking gestart met de Airways Group van de Cochrane Collaboration. Het Astma Fonds ondersteunt de realisatie van een zestal systematische reviews met betrekking tot astma en COPD. De Airways Group levert als tegenprestatie een aantal editorials over recent gecompleteerde reviews. In dit nummer van Pulmonair een review over management plans.*

## Written management plans and primary care based clinics for the management of asthma

### Introduction

This editorial summarises the findings from two newly completed<sup>1,2</sup> and a recently updated<sup>3</sup> Cochrane reviews for the effectiveness of asthma management in primary care. Over the last decade, much progress has been made in the management of asthma. Many countries and professional organisations have published asthma management plans and these guidelines recognise the critical role of daily anti-inflammatory medication in the management of asthma.<sup>4,5,6</sup> An unacceptably high level of morbidity and mortality related to asthma persists in spite of substantial advances in our understanding of this disease and its management. Patient adherence, which has been defined as the extent to which a patient's behaviour is consistent with that prescribed by the doctor, is an area which is seen as being important because of the relationship between health related behaviour and the short and long-term outcomes of disease.<sup>7</sup> Across a range of diseases and illnesses patient adherence to management guidelines has been shown to be variable and, in the majority of studies, much less than prescribed. Patient adherence in the area of asthma has been shown to be between 30 and 70%.<sup>8</sup> This suggests that non-adherence is a common phenomenon and may account for a significant proportion of the

continued morbidity associated with asthma even after appropriate treatments have been prescribed.

Research to identify risk factors for non-adherence has shown factors such as age, sex, objective measures of disease severity and subjects' educational level to be associated with low adherence of patients to their treatment. Other factors that are significantly related to the level of adherence include complexity of the treatment regimen, socio-economic barriers, side effects of treatment and denial of the illness.<sup>9</sup> Although the area of patient adherence is complex, one of the enduring beliefs in clinical practice has been that provision of written instructions to patients is an effective tool for ensuring good patient compliance with therapy.

### Written management plans

A recent Cochrane review<sup>1</sup> addressed the question of whether providing written management instructions to patients' influences asthma outcome measurements. This review addressed the provision of written management plans only, and did not include studies that involved additional methods used for self-management including asthma education and regular medical

review, which was addressed in an earlier and recently updated Cochrane review<sup>3</sup>.

Both these reviews are discussed together in this editorial, as although each review addressed separate questions, they both dealt with issues relevant to the management of asthma in the primary care setting.

The new review of the effectiveness of individual written management examined the benefit of providing written management plan on the following outcomes: hospitalisation, emergency department visits, oral corticosteroid use, lung function, days lost from school or work, unscheduled doctor visits and respiratory tract infections. Six trials were identified as meeting the entry criteria for the review (*Table 1*). Their written management plans were eit-

her peak flow or symptom based. Some of the trials compared the two different approaches, whilst others compared self-management with no self-management (*Table 2*). None of the reported outcomes in this review showed a statistically significant effect, whether written management plans were compared to no written plans or when peak flow based plans were compared to symptom based plans. There are too few data from these trials to confirm whether or not written asthma management plans are effective in improving asthma outcomes.

#### Self-management involving written plans, regular medical review and self-monitoring

In the updated Cochrane review<sup>3</sup> by Gibson *et al.* that included twenty-six trials it addressed a combination of

methods for asthma self-management and regular review. The inclusion criteria for trial selection are listed in *Table 1* and the characteristics of all trials included in the review are summarised in *Table 2*. The results are reported as either Odds Ratio (OR) or Relative Risks (RR) with their 95% confidence interval (95%CI). Self-management reduced hospitalisations (OR 0.57, 95%CI 0.38 to 0.88); emergency room visits (OR 0.71, 95%CI 0.57 to 0.90); unscheduled visits to the doctor (OR 0.57, 95%CI 0.40 to 0.82); days off work or school (OR 0.55, 95%CI 0.38 to 0.79); and nocturnal asthma (OR 0.53, 95%CI 0.39 to 0.72). However, measures of lung function did not change significantly. Self-management programmes that involved a written action plan showed much greater reduction

**Table 1.** Trial inclusion criteria for each of the reviews

<b>Written individualised management plans for asthma in children and adults</b>	<b>Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma</b>	<b>Primary care based clinics for asthma</b>
<p><b>Types of trials:</b> To be selected trials had to be randomised controlled trials. Patients in these trials must have been given individualised written instructions about the actions required for regular asthma management and/or the actions to take in the event of an asthma exacerbation. The only difference between the intervention and control groups was the provision of individualised written instructions.</p>	<p><b>Types of trials:</b> Trials were included if they were randomised controlled trials or controlled clinical trials which studied the effects of asthma education, regular medical review and self-monitoring on health outcomes in adults with asthma.</p>	<p><b>Types of trials:</b> Only randomised controlled trials of any duration were considered for inclusion. Trials must have recruited patients into a regular primary care based asthma clinic ran by either nurse or other relevant health care professional.</p>
<p><b>Types of participants:</b> Patients were adults and children who had a clinical diagnosis of asthma and had written instructions given to them by a doctor (or other health care professional) and requiring frequent use of asthma medications to manage their asthma.</p>	<p><b>Types of participants:</b> Adult patients were only considered who had a confirmed diagnosis of asthma according to objective criteria or internationally accepted guidelines.</p>	<p><b>Types of participants:</b> Patients with asthma who must be participants in a primary care led, organised, and structured asthma clinic. Comparisons can be made between different types of care e.g. non-organised or best clinical practice or alternative methods of primary care led structured care process.</p>
<p><b>Types of interventions:</b> Trials were considered if the only intervention in the active group was the provision of written management plans. Different types of written management plans (peak flow versus symptom based) were also considered. Studies involving multiple interventions were excluded.</p>	<p><b>Types of interventions:</b> The interventions were categorised in the following manner according to whether or not they involved a written action plan, regular medical review, self-monitoring of peak expiratory flow or symptoms and/or asthma education or a mixture of all three.</p>	<p><b>Types of interventions:</b> Primary care based practices, which offer a pro-active system of care by organised asthma clinics within the primary care setting. Practices that undertake shared care with hospital services were also considered for inclusion.</p>

in hospitalisation than those that did not (OR 0.35, 95%CI 0.18 to 0.68). People who managed their asthma by self-adjustment of their medications using an individualised written plan had better lung function than those whose medications were adjusted by a doctor. This review concluded that training in asthma self-management with a written action plan which involves self-monitoring by either peak expiratory flow or symptoms coupled with regular medical review, appears to improve health outcomes for adults with asthma. Training programmes which enable people to adjust their medication using a written action plan appear to be more effective than other forms of

asthma self-management. However, as shown in the previous review<sup>1</sup>, written self-management plans alone do not significantly improve asthma outcomes. Therefore evidence to date, suggests that written self management plans should be used in combination with asthma education and regular medical review if they are to be effective.

### Primary care based asthma clinics

In addition to the provision of written asthma management plans there has been a proliferation of primary care based asthma clinics in the hope that they would improve asthma outcomes. Unfortunately little has been

published on the effectiveness of this system of care and its potential to improve asthma outcomes. Even less is known about patients' views on these clinics. A primary care based asthma clinic is normally nurse led, usually doctor supported and involves organised recall of patients with asthma for symptom review and input from a variety of educational models. The effectiveness of this system has received only limited evaluation in the form of randomised controlled trials against 'usual care'. A recent Cochrane review addressed the effectiveness of organised care through primary care based asthma clinics.<sup>2</sup> Unfortunately, only one trial met the reviews inclusion criteria

Table 2. Summary characteristics of trials included in each of the reviews

<i>Written individualised management plans for asthma in children and adults</i>	<i>Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma</i>	<i>Primary care based clinics for asthma</i>
<b>Primary comparison:</b> Individualised written asthma management plan versus control participants who received no written instructions.	<b>Primary comparison:</b> Self-management (involving written management plans, regular medical review and self monitoring) versus usual medical care with no self-management.	<b>Primary comparison:</b> Primary care based asthma clinics, which offer a proactive system of care compared to no asthma clinics.
<b>Types of participants:</b> All trials included patients with well-established asthma. Mean age for patients ranged from 28 to 36 years. Patients who previously had a written action plan or those requiring > 7.5 mg/day of prednisone to control their asthma were excluded.	<b>Types of participants:</b> Adults with asthma defined by doctor's diagnosis or objective criteria or according to American Thoracic Society guidelines).	<b>Types of participants:</b> Patients with asthma who are participants in a regular primary care based, organised, and structured asthma clinic.
<b>Setting:</b> Trials had moderate sample sizes ranging from 72 to 150 patients. Three studies were conducted in tertiary hospitals three studies were conducted in primary care settings through family physicians.	<b>Setting:</b> 50 to 500 patients were included in each the trial. Thirteen trials were conducted in primary care settings, nine in secondary care and four trials did not report trial setting.	<b>Setting:</b> 195 adult patients with mean age 26-27 yrs. Eight primary care practices (staffed by 42 general practitioners) in South Australia.
<b>Types of intervention:</b> The types of intervention varied between studies. They included either peak flow or symptom based written plans compared to controls or both types of plans compared directly against each other.	<b>Types of intervention:</b> The interventions were categorised according to whether or not they involved a written action plan, regular medical review, self-monitoring of peak expiratory flow or symptoms and/or asthma education.	<b>Types of intervention:</b> Each primary care practice operated one three-hour asthma clinic session per week. The asthma educators in the trial were registered nurses with extensive experience in respiratory care.
<b>Trial duration:</b> The duration of intervention in three trials was 6 months and in another three, it was 12 months.	<b>Trial duration:</b> The duration of intervention varied greatly in the included trials as they varied from one hour to 12 months.	<b>Trial duration:</b> There was only one included trial in this review, which had duration of 6 months.

(Tables 1 and 2). This trial provided<sup>11</sup> outcome measures of which two showed a significant effect of the intervention. More patients in the intervention group had peak flow meters (RR 1.30, 95%CI 1.05 to 1.61) and fewer patients in the intervention group were likely to wake up at night as a result of their asthma (RR 0.30, 95%CI 0.16 to 0.81). Due to limited evidence of benefit from primary care based asthma clinics firm conclusions cannot be formed until further good quality trials have been conducted.

### Applicability of findings

Although, some of the included trials in the reviews mentioned above were conducted in secondary care setting, majority of the included trials were conducted in primary care. In the self-management review<sup>3</sup> 13 trials were conducted in the primary care and 9 in secondary care. In the written management plan review<sup>7</sup> three trials each were conducted in secondary and primary care. In the third review on primary care based asthma clinics<sup>2</sup> there was only one included trial, which was conducted in primary care (Table 2). We have no reason to believe that the results of the included trials conducted in secondary care would not also apply to patients in the primary care setting. Included trials which were conducted in secondary care utilised the facilities and staff of the secondary care institute however in most instances patients were recruited from the community and those patients who were being discharged into the community after a period as inpatient. Combining these different trial results in a meta-analysis did not produce statistical heterogeneity, adding further to the argument that the results from the two settings are not mutually exclusive.

### Conclusion


Traditionally, the educational role of asthma clinics has been accorded great importance in literature and is emphasised in training courses attended by majority of asthma nurses. Much of the value of clinics has been seen to rest in the opportunity afforded in self-management and ensures that patients fully appreciate the reasons for the medication and treatment regimen prescribed. In common with other chronic diseases, the process of education in asthma can improve knowledge but have little effect on changing behaviour.<sup>10,11</sup> Whilst guided self-management, education and regular medical review<sup>3</sup> has been evaluated and shown favourable outcomes, it is not clear whether these results are applicable to all patients whose asthma is managed within primary care.<sup>12</sup> It has been pointed out that whilst patient education can be effective in reducing short and medium-term morbidity, this is only true for the interested minority that respond to invitations to participate.<sup>10,13</sup> Many studies comment on the poor response and attendance by patients. The number of randomised controlled trials in this area is limited and to date only two trials have explored the clinical, social, demographic and other relevant characteristics of attendees and non-attendees.<sup>14</sup> Overall, little is known about attendance, however, it is clear that if non-attendance is an indicator of potential patient dissatisfaction, this could also become an issue. Average attendance rates range from 30 to 43%.<sup>10,15,16</sup> The questions remain then: how best to manage these patients in primary care or in organised asthma clinics or in normal surgery time with planned follow-up or opportunistically on an acute basis? Accessing and using evi-

dence in this area is likely to have important resource implications.

**dr Felix S F Ram** (Respiratory Research Fellow, Netherlands Astma Fonds) St George's Hospital Medical School, Department of Physiological Medicine, London. Email: fram@sghms.ac.uk  
**prof. Paul W Jones** (Professor of Respiratory Medicine & Co-ordinating Editor, Cochrane Airways Group)

### References:

1. Toelle B, Ram FSF. Written individualised management plans for asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2 2002. Oxford: Update Software.*
2. Fay JK, Jones A, Ram FSF. Primary care based clinics for asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2 2002. Oxford: Update Software.*
3. Gibson PG, Coughlan J, Wilson AJ, Abramson M, Bauman A, Hensley MJ, Walters EH. Self-management education and regular practitioner review for adults with asthma (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library, Issue 2 2002. Oxford: Update Software.*
4. National Institutes of Health. National Asthma Education and Prevention Program. Expert panel report II: Guidelines for the diagnosis and management of asthma, Bethesda, USA. 1997.
5. National Asthma Campaign. Asthma Management Handbook. Melbourne, Australia. 1996.
6. National Heart Lung and Blood Institute and World Health Organisation. Global initiative for asthma: Global strategy for asthma management and prevention. 1995.
7. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. From compliance to concordance: Achieving shared goals in medicine taking. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain, London. 1997.
8. Rand CS, Wise RA. Measuring adherence to asthma medication regimens. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:S69-76.
9. Mellins RB, Evans D, Zimmerman B, Clark NM. Patient compliance: Are we wasting our time and don't know it?

- Am Rev Respir Dis 1992;146:1376-7.
10. Hilton S, Sibbald B, Anderson HR, Freeling P. Controlled evaluation of the effects of patient education on asthma morbidity in general practice. *Lancet* 1986;1:26-9.
11. Jenkinson D, Davison J, Jones S, Hawtin P. Comparison of effects of a self management booklet and audio cassette for patients with asthma. *BMJ* 1988;297:267-70.
12. Fay JK, Jones A. Guided self-management of asthma - More information is needed on what patients think about such management. *BMJ* 2000;320:249.
13. Levy M, Hilton S. Education and Self-management. In *Asthma in Practice*. Royal College of General Practitioners, London. 1999: 63-9.
14. Neville RG, Hoskins G, Smith B, Clark R. Observations on the structure, process and clinical outcomes of asthma care in general practice. *Br J Gen Pract* 1996;46:583-7.
15. Yoon R, McKenzie DK, Miles DA, Bauman A. Characteristics of attenders and non-attenders at an asthma education programme. *Thorax* 1991;46:886-90.
16. Yoon R, McKenzie DK, Bauman A, Miles DA. Controlled trial evaluation of an asthma education program for adults. *Thorax* 1993;48:1110-6. 

## Ontwikkeling van atopie en astma bij jonge kinderen: is preventie mogelijk?

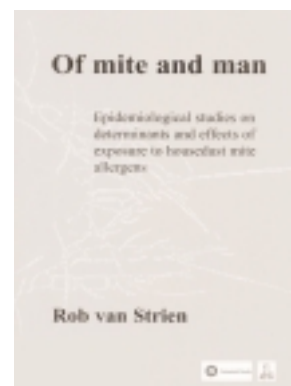
*In de eerste twee maanden van 2002 werden belangrijke studies betreffende de ontwikkeling van atopie bij jonge kinderen bekroond met een promotie. Op 29 januari promoveerde dr. Rob van Strien in Utrecht op het proefschrift "Of mite and man: epidemiological studies on determinants and effects of exposure to housedust mite allergens". Enkele weken later, op 27 februari, promoveerde dr. Laurens Pieter Koopman in Rotterdam op het proefschrift "Risk factors for the development of atopic disease in infancy and early childhood". Beide proefschriften belichten nieuwe aspecten van de rol van allergeenblootstelling en met name huisstofmijt bij de ontwikkeling van atopie en astma op jonge leeftijd. Drs. Bert Arets, kinderarts en pulmonoloog in het Wilhelmina Kinderziekenhuis te Utrecht, vat de voornaamste bevindingen uit de proefschriften samen.*

### Achtergrond

Gedurende de laatste decennia is er sprake van een duidelijke toename van astma en atopie bij jonge kinderen. Als verklaring hiervoor worden naast verbeterde diagnostische mogelijkheden en snellere klinische verdenking vooral ook veranderingen in allergeenexpositie en immunologische ontwikkeling genoemd. Met name verhoogde blootstelling aan huisstofmijt, luchtverontreiniging, verandering van gezinssamenstelling en sociale activiteiten lijken hierbij een rol te spelen. In het rapport "Allergie en CARA-inductie door allergene prikkels in het binnenmilieu" van de Gezondheidsraad uit 1992 werd geconcludeerd dat reductie van blootstelling aan binnenhuisallergenen in de vroege levensjaren tot klinische verbetering leidt bij allergische patiënten. Onduidelijk was destijds of deze maatregel ook leidt tot preventie dan wel uitstel van sensibilisatie en ontwikkeling van allergie en astma. Deze bevindingen vormden de basis voor het zogenaamde PIAMA-onderzoek, een afkorting van Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy.

### Allergeenconcentraties

**Rob van Strien** presenteert in zijn proefschrift de resultaten van drie verschillende onderzoeken naar determinanten van huistofmijtconcentraties en effecten van blootstelling aan huisstofmijt. De eerste studie vergelijkt een groep van 6-12 jaar oude schoolkinderen met luchtwegklachten met kinderen zonder luchtwegklachten. De vochtigheid in woningen, zoals gerapporteerd door de ouders, en de aanwezigheid van textiele vloerbedekking blijken in deze studie geassocieerd met de hoogte van concentraties aan mijtallergenen. Ook bestaat er een verband tussen het wonen in een vochtige woning en rapportage van luchtwegklachten. Opvallend is dat kinderen met luchtwegklachten in huizen wonden met lagere mijtallergeenconcentraties. Wellicht is dit het gevolg van actieve saneringsmaatregelen (geen vloerbedekking en tapijten)



door ouders van kinderen met klachten. Echter ook na correctie voor deze factor is er weliswaar een hogere kans op sensibilisatie voor huisstofmijt bij hogere mijtallergeenconcentraties, doch geen associatie tussen deze mijtallergeenconcentraties en luchtwegklachten.

Het tweede onderzoek bestudeert bij 3-15 maanden oude kinderen of allergische ouders succesvol zijn in hun pogingen mijtallergenen te vermijden. De hypothese dat kinderen van allergische ouders door het nemen van saneringsmaatregelen bij de inrichting van de woning minder kans hebben om in een omgeving met hoge mijtallergeenconcentraties op te groeien, wordt in deze studie slechts deels bevestigd.

Allergeenconcentraties in stofmonsters van matrassen waren twee maal zo laag in gesaneerde woningen, maar allergeenconcentraties in slaapkamer- en woonkamervloeren niet. Deze studie vindt, anders dan de eerste studie, wel een samenhang tussen de mijtallergeenconcentratie en de frequentie van astmatische klachten. Of deze astmatische klachten op jonge leeftijd inhouden dat we te maken hebben met echte astmatische kinderen (atopisch astma na de leeftijd van 6 jaar) is hiermee natuurlijk niet aangetoond. Het gevonden verschil berust mogelijk op een verschil in de rapportage van luchtwegklachten door ouders op verschillende leeftijden van de kinderen. Bekend is dat er slechts een zwakke correlatie bestaat tussen de vermelding van astmatische klachten op beide leeftijden.

### Matrashoezen

Binnen de eerder genoemde PIAMA-studie, een interventiestudie, is bestudeerd wat de invloed is van allergeenblootstelling op de ontwikkeling van astma later in het leven. Daar dit

een lange termijn studie betreft, zijn nog niet alle resultaten bekend. Uit twee studies, waarin de 2 promovendi hebben samengewerkt, laten zien dat de concentratie van mijtallergeen zowel in babybedjes als in ouderbedden zeer laag was. Tot wel tien maal lager dan gevonden werden in de twee eerdere onderzoeken. Dit houdt mogelijk verband met het feit dat in de interventiestudie met name jonge gezinnen in nieuwbouwwoningen met goede isolatie en ventilatie zijn geïncludeerd. Uit de studie blijkt dat het gebruik van mijt-ondoorlaatbare matrashoezen een kleine verlaging van mijtallergeenconcentraties teweegbrengt in vergelijking met placebo matrashoezen. Dit verschil neemt toe in de loop der maanden.

De toepassing van huisstofmijterende matrashoezen leidt tot minder nachtelijke hoestklachten in het tweede levensjaar. Voor andere luchtwegklachten treedt geen verschil op tussen beide groepen. Of de gedeeltelijke vermindering van (voor astma suggestieve) symptomen tijdens de eerste twee levensjaren klinisch relevant is en dus de toepassing van matrashoezen rechtvaardigt blijft vooralsnog onduidelijk.

### Andere risicofactoren

#### Laurens Pieter Koopman

beschrijft in zijn proefschrift studies die gericht zijn op de rol van huisstofmijt bij de ontwikkeling van astma op latere leeftijd, alsmede de rol van andere risicofactoren. In een zeer lezenswaardig literatuuroverzicht laat hij zien dat van alle luchtwegsymptomen op jonge leeftijd vooral piepen geassocieerd is met de ontwikkeling van astma op latere leeftijd. Ook toont hij aan dat bij kinderen die klachten van piepen ontwikkelen in het eerste levensjaar een immuunrespons wordt gevonden die past bij een T-helper 2 ontwikkeling. Deze respons wordt onder ande-

re gekenmerkt door een lagere IL-12 productie, hogere IL-10/IL-12 ratio's, hogere sE-selectinewaarden en verhoogde sICAM-1 waarden in het bloed. Tevens laten studies naar de ontwikkeling van allergische ziekten in relatie tot luchtweginfecties zien dat kinderen die naar de crèche gaan en een allergische ouder hebben een grotere kans hebben om infecties in de lagere luchtwegen te krijgen. Het doormaken van RSV-infectie gaat vooral samen met een T-helper 1 respons, met name als er klachten van de lage luchtwegen zijn.



### Conclusie

Beide proefschriften bieden nieuwe, interessante inzichten in de ontwikkeling van atopie en astma. De samenhang tussen huisstofmijt en luchtwegklachten is minder eenduidig dan wellicht werd gedacht. Het effect van matrashoezen op klachten in de eerste levensjaren lijkt nauwelijks significant. Er moet echter met nadruk op gewezen worden dat de effecten op langere termijn nog niet bekend zijn. Recidiverende "astmatische" klachten lijken vooral voorspellende waarde te hebben voor ontwikkeling van "echt" astma indien er sprake is van piepen. Tenslotte blijkt weer eens dat de rol van RSV-infecties bij ontwikkeling van astma nog steeds niet geheel is opgehelderd. In de komende jaren zullen de resultaten van het PIAMA-onderzoek ons hopelijk belangrijke aanvullende informatie verschaffen.

*drs. Bert Arets, kinderarts,  
Wilhelmina Kinderziekenhuis Utrecht*



## WETENSCHAPPELIJKE UITGAVEN

*Proefschriften en overige publicaties*

Onderstaande proefschriften zijn voortgekomen uit onderzoek dat door het Astma Fonds is gesubsidieerd.

Deze uitgaven zijn uitsluitend verkrijgbaar bij de auteur.

Adresgegevens zijn op te vragen bij het Nederlands Astma Fonds, Postbus 5, 3830 AA Leusden, tel. 033-4341245/1249; e-mail: [research@astmafonds.nl](mailto:research@astmafonds.nl); [pulmonair@astmafonds.nl](mailto:pulmonair@astmafonds.nl)

**2002**

A.D. van Leeuwen-Gorter, **Pathogenesis of *Haemophilus influenzae* respiratory infection in COPD patients. Effects of neutrophil defensins on the interaction of *Haemophilus influenzae* with airway epithelial cells, Amsterdam 2002**

B. Sorgdrager, **Potroom asthma, Prevention and prognosis of occupational asthma in aluminium pot-room workers, Groningen 2002**

L.M.A. Heunks, **Skeletal muscle function and free radicals from cell to COPD, Nijmegen 2002**

A.J. Oosting, **Effect of encasings on allergen load, clinical variables and quality of life variables within an atopic population, Utrecht 2002**

G. de Meer, **Airway responsiveness to direct and indirect stimuli. A population based approach, Utrecht 2002**

L.A. Duits, **Human  $\beta$ -defensins in airway epithelial cells and leukocytes: implications for the host defense against infections, Leiden 2002**

M. Scharloo, **Illness perceptions, coping and functional status in chronic patients, Leiden 2002**

L. P. Koopman, **Risk factors for the development of atopic disease in infancy and early childhood, Rotterdam 2002**

R. van Strien, **Of mite and man; epidemiological studies on determinants and effects of exposure to house dust mite allergens, Utrecht 2002**

L.H. Ulfman, **Mechanisms of eosinophil adhesion to endothelial cells under flow conditions, Utrecht 2002**

## AGENDA

**Info: secr. Zorg en Onderzoek**

Telefoon: 033 - 434 1249 / 1245

e-mail: [research@astmafonds.nl](mailto:research@astmafonds.nl)

**2002**

► 14-18 september  
ERS, Stockholm, Sweden  
12th ERS Annual Congress  
info: ERS Headquarters, Lausanne, Zwitserland  
tel: ++ 41 216130202  
fax: ++ 41 216172865  
e-mail: [info@ersnet.org](mailto:info@ersnet.org)  
internet: [www.ersnet.org](http://www.ersnet.org)

► 6-10 oktober  
33rd IUATLD World Conference on Lung Health, Montreal, Quebec/Canada  
Info: Sorelcomm (1985) Inc., Montreal  
tel.: ++ 1 5144998920  
fax: ++ 1 5144998921  
e-mail: [sorelcom@microtec.net](mailto:sorelcom@microtec.net)

► 9-12 oktober  
Intern. conf. on Advances in pulmonary rehabilitation and management of chronic respiratory failure, Stresa/Italië  
info: [congress@effeti.co.uk](mailto:congress@effeti.co.uk)  
website: [www.effeti.it](http://www.effeti.it)

► 28-29 oktober  
3rd European Conference on Paediatric Asthma; a masterclass symposium, Queen Elizabeth II

Conference Centre, London, UK  
Info: Conference Secretariat  
tel. +44 (0)1892-517773  
e-mail: [asthma@castlehouse.co.uk](mailto:asthma@castlehouse.co.uk)  
internet: [www.castlehouse.co.uk](http://www.castlehouse.co.uk)

► 15-20 november  
AAAAI - 2002 Annual Meeting  
San Antonio, Texas, VS  
info:  
tel.: +1 847 4271200  
fax : +1847 4271294

► 28 november  
Jaarvergadering Astma Fonds, Zorg & Onderzoek, congrescentrum De Eenhoorn, Amersfoort. Toename van astma bij kinderen'  
info: [research@astmafonds.nl](mailto:research@astmafonds.nl)  
tel.: 033-434 1223/245

**2003**

► 7-12 maart  
AAAAI Meeting, Denver, COLO/VS  
Info: Exec. office AAAAI  
tel.: + 414 272 6071  
fax : + 414 272 6070

► 17 - 21 mei  
ATS, Seattle, Wash./VS  
Info: ALA/ATS Intern. Conference, New York  
fax : ++1 212 315 6498  
e-mail: [drichardt@lungusa.org](mailto:drichardt@lungusa.org)

► 28-30 maart  
First ERS Lung Science Conference, Taormina, Sicilië/Italië, 'Inflammation and Respiratory Disease'  
info: ERS Headquarters Lausanne  
e-mail: [info@ersnet.org](mailto:info@ersnet.org)  
website: [www.ersnet.org](http://www.ersnet.org)

► 6 en 7 november  
Intern. Symposium Cochrane Airways Group, Londen, Royal College of Physicians, Regents Park  
info: internet: [www.sga-uk.com/symposium2003/index.html](http://www.sga-uk.com/symposium2003/index.html)  
e-mail:  
[symposium\\_2003@sga-uk.com](mailto:symposium_2003@sga-uk.com)

**2004**

► 19-24 maart  
AAAAI Meeting, San Francisco, Calif/VS  
Info: Exec. office AAAAI  
tel.: ++ 414 272 6071  
fax : ++ 414 272 6070

**2005**

► 18-23 maart  
AAAAI Meeting, San Antonio, Texas/VS  
Info: Exec. office AAAAI  
tel.: ++ 414 272 6071  
fax : ++ 414 272 6070

**2006**

► 3-8 maart  
AAAAI Meeting, Miami Beach, Fla/VS  
Info: Exec. office AAAAI  
tel.: ++ 414 272 6071  
fax : ++ 414 272 6070

**2007**

► 23-28 februari  
AAAAI Meeting, Honolulu, Hi/VS  
Info: Exec. office AAAAI  
tel.: ++ 414 272 6071  
fax : + 414 272 6070

