

HYPOSENSIBILISATIE BIJ POLLINOSIS*

evaluatie van de beschikbare preparaten

Hyposensibilisatie wordt, met name bij pollinosis (hooikoorts), reeds meer dan 50 jaar toegepast. De behandeling bestaat uit het bij herhaling injiceren van kleine, maar geleidelijk toenemende hoeveelheden van de stof waarvoor de patiënt allergisch is (allergeen).

Aan de behandeling is een aantal nadelen verbonden: er kunnen algemene en lokale reacties optreden, bovendien is de behandeling vaak langdurig. Om met minder injecties te kunnen volstaan zijn depotpreparaten ontwikkeld, waarbij het allergeen na inspuiting langzaam vrijkomt. De vraag rijst echter of al deze 'depotpreparaten' even werkzaam zijn als de van oudsher toegepaste, waterige extracten. In dit artikel vindt evaluatie plaats van de beschikbare preparaten en zal tenslotte een aantal praktische adviezen worden gegeven voor de toepassing.

Voor een eerder verschenen overzicht wordt verwezen naar Geneesmiddelenbulletin 12 (1978) nr 2.

POLLINOSIS

De meeste ervaring met hyposensibilisatie is verkregen bij patiënten met pollinosis op basis van atopie voor stuifmeel (pollen) van gras of van 'ragweed', welk laatste in Noord-Amerika veel voorkomt. In Scandinavische landen heeft het onderzoek zich vooral gericht op berkenpollen-atopie.

Door dagelijkse pollentellingen, zoals in ons land in Leiden en Helmond

worden verricht, verkrijgt men een duidelijke indruk van de mate waarin de patiënt tijdens het pollenseizoen (mei-juli) aan pollen is blootgesteld. Men mag daarbij aannemen dat voor alle hooikoortspatiënten in een bepaalde streek de expositie aan pollen ongeveer gelijk is.

EVALUATIE VAN DE VERSCHILLENDE PREPARATEN

Naar het effect van hyposensibilisatie op het klachtenpatroon zijn tal van onderzoeken verricht. De opzet van veel onderzoeken vertoont gebreken zodat aan de waarde van de uitkomsten moet worden getwijfeld. De informatie over de patiënten is veelal beperkt; vaak zijn ook patiënten met allerlei andere (al of niet atopische) aandoeningen van de luchtwegen in het onderzoek opgenomen. Controlegroepen ontbreken vaak en als deze er wel zijn heeft niet altijd een aselechte verdeling van de patiënten over de groepen plaatsgevonden. Het effect van de behandeling op het klachtenpatroon wordt vaak niet volgens nauwkeurig vastgestelde maatstaven beoordeeld. Evenmin is altijd rekening gehouden met complicerende factoren zoals luchtweginfecties, of met tevens toegepaste, symptomatische therapie. Bij de bewerking van de uitkomsten zijn niet altijd de juiste statistische methoden gebruikt. Er zijn tenslotte weinig studies verschenen over een behandeling die langer dan enkele maanden heeft geduurd; dit ondanks het feit dat de resulta-

ten doorgaans beter zijn naarmate de behandeling langer heeft geduurd en in totaal een grotere hoeveelheid extract is toegediend.

Veel onderzoeken berusten dus op subjectieve gegevens bij een onnauwkeurig gedefinieerde groep patiënten. Bij deze onderzoeken wordt meestal 'verbetering' gemeld van 70-90%. Indien dit juist was zou de behandeling van patiënten met duidelijke hooikoorts een eenvoudige zaak zijn. Uitkomsten van adequaat uitgevoerde onderzoeken leren echter anders. Het is namelijk Norman, Lichtenstein en medewerkers gelukt een evaluatiesysteem uit te werken dat subjectieve invloeden zoveel mogelijk uitsluit. Bij patiënten die een half jaar lang met zo hoog mogelijke doses (waterige al dan niet aan aluminiumhydroxide gebonden extracten) waren behandeld viel de totale symptoomscore 30-40% lager uit dan bij hen aan wie placebo was toegediend. Vooral nog lijkt deze wijze van evalueren het meest betrouwbaar en derhalve te leiden tot de meest juiste beoordeling van de werkzaamheid op het klachtenpatroon.

Het is aannemelijk gemaakt dat waterige extracten, alsmede waterige aan aluminiumhydroxide geadsorbeerde extracten (o.a. Norman en medewerkers) een duidelijk effect hebben indien de behandeling voldoende lang is voortgezet en in totaal zoveel mogelijk van het extract is toegediend. In Nederland zijn waterige extracten verkrijgbaar als Allerset/HAL, Bencard SDV, Diephuis-inhalatie-allergenen en Diephuis-Voorhorst-inhalatie-allergenen; waterige aan aluminiumhydroxide geadsorbeerde extracten als Depothal (forte) HAL, Diephuis-inhalatie-allergenen (depot).

De waarde van extracten die met pyridine zijn voorbehandeld en gebonden zijn aan aluminiumhydroxide wordt betwifteld. Lichtenstein en medewerkers konden geen effect aantonen van een

aldus bewerkt ragweedpollenextract. Verder blijkt, althans van het ragweedpollenextract, een groot deel van het allergene materiaal door de bewerking verloren te zijn gegaan. Andere onderzoeken naar het effect van een overeenkomstig bewerkt graspollenextract voldeden niet aan de hieraan te stellen eisen zodat geen definitieve conclusies hieraan konden worden verbonden.

Extracten die met pyridine zijn voorbehandeld en zijn gebonden aan aluminiumhydroxide zijn in Nederland verkrijgbaar als: Alavac-P/S® (Bencard) en Allpyral® (Dome).

Van extracten die met behulp van glutaraldehyde zijn gepolymeriseerd is gevonden dat zij in voldoende hoge totaaldoseringen hetzelfde effect hebben als waterige extracten in dezelfde dosering. Dit is vooral nagegaan voor aldus bewerkte ragweedpollenextract.

In ons land is een met behulp van glutaraldehyde gepolymeriseerd, aan tyrosine gebonden extract (Pollinex® (Bencard)) beschikbaar waarvan de toepassing meestal bestaat uit drie injecties in vaste doses van oplopende sterkte. Waarschijnlijk is de totale dosis van een dergelijke (te) korte kuur aanmerkelijk lager dan die welke met waterige extracten kunnen worden bereikt. Twee onderzoeken bevestigden dat de waarde van deze kuur in twijfel moet worden getrokken. Zo was een aldus bewerkt ragweedpollenextract nauwelijks werkzamer dan placebo. Daarbij bleek bovendien door een aantal patiënten langdurig een corticosteroidbevattende neusspray te zijn gebruikt. Aangezien dit de dagelijkse variabiliteit van de verschijnselen beïnvloedt moet dit ook op de uitkomsten van het onderzoek van invloed zijn geweest. Verder gaf een aldus bewerkt graspollenextract minder resultaat dan het gewone, waterige pollenextract. Bij laatstgenoemde onderzoek valt op dat het verschil in symptoomscores 40% bedraagt, een verschil dus, dat gelijk is aan het verschil dat door Norman en medewerkers is gevonden tussen het effect van waterige al dan niet aan aluminiumhydroxide gebonden extract en dat van een placebo.

Lichtenstein, L.M. et al. J. Allergy 41 (1968) 49-57
Norman, P.S. et al. J. Allergy Clin. Immunol. 50 (1972) 31-44
Norman, P.S. et al. J. Allergy Clin. Immunol. 52 (1973) 210-224

PLAATS VAN DE VERSCHILLENDE PREPARATEN

Hyposensibilisatie komt in het algemeen in aanmerking als de bij pollinosis gebruikelijke farmaca (o.a. antihistaminica, cromoglycaat) onvoldoende effect hebben.

Een voorwaarde voor het instellen van deze behandeling is evenwel dat het verband tussen de symptomen en het allergeen (door middel van een allergologisch onderzoek) is vastgesteld.

Van de volgende extracten is, mits de totale dosis hoog genoeg is en de behandeling voldoende lang, zo mogelijk continu (gedurende 3 à 4 jaar) wordt voortgezet, ten aanzien van het klachtenpatroon voldoende werkzaamheid beschreven:

- waterige pollenextracten;
- waterige pollenextracten die aan aluminiumhydroxide zijn gebonden;
- met behulp van glutaaraldehyde gepolymeriseerde extracten.

Een continue behandeling vanaf het pollenseizoen (september, oktober) heeft de voorkeur boven een behandeling die alleen gedurende enkele maanden voor het pollenseizoen wordt gegeven.

Van hyposensibilisatiekuren die uit slechts enkele injecties bestaan is waarschijnlijk weinig effect te verwachten.

ADVIEZEN VOOR DE PRAKTIJK

Zoals vermeld verdient de hyposensibilisatie die reeds in september of oktober aanvangt en zo mogelijk continu, d.w.z. ook tijdens het pollenseizoen wordt voortgezet de voorkeur boven een behandeling die slechts gedurende enkele maanden vóór het pollenseizoen wordt gegeven.

Omdat bij een algemene reactie snelle en doeltreffende hulp nodig is dienen de injecties door een arts, of onder directe supervisie van een arts, te worden gegeven. Voor het gebruik moeten de flacons (van de depotpreparaten) goed worden geschud.

De injecties worden subcutaan in de (boven)arm gegeven; daarbij moet men er steeds op bedacht zijn niet in een bloedvat te spuiten. Met het oog op eventueel optredende algemene reacties moet de patiënt na de injectie nog 20 minuten in observatie blijven. Ook moet hij worden geïnstrueerd zich onmiddellijk met de arts in verbanding te stellen wanneer zich later alsnog algemene reacties voordoen. Verder dient de patiënt zich gedurende enkele uren na de injectie van zware lichamelijke inspanning te onthouden.

Tijdens het pollenseizoen is het vaak niet mogelijk de dosering te verhogen en moet deze soms worden gehalveerd of moet de toediening worden gestaakt. Voor deze patiënten zal na het seizoen een nieuw schema moeten worden opgesteld.

PREVENTIE EN BEHANDELING VAN COMPLI-CATIES

Tijdens of na de injecties kunnen zich lokale of algemene reacties voordoen. Lokale reacties treden het meest op bij het gebruik van depotpreparaten; bij toepassing van waterige extracten is de kans op algemene reacties het grootst.

De - soms ernstige - algemene reacties zijn meestal te voorkomen wanneer men rekening houdt met de factoren die het risico verhogen (zie verder).

1. Lokaal

Direct en/of na enige uren optreden van heftige zwelling op de injectieplaats.

Geen therapie of natte omslagen; eventueel bij directe reactie een antihistaminicum. Bij de volgende injectie de dosis niet verhogen dan wel halveren; daarna weer geleidelijk verhogen.

2. Algemeen

Bijna onmiddellijk na injectie of soms na verloop van tijd: urticaria of diffuus erytheem, Quincke's oedeem, asthma bronchiale, tensiedaling en eventueel anafylactische shock.

Algemene reacties zijn vooral te verwachten bij patiënten die niet fit, dan wel vermoeid of verkouden zijn; soms bij vrouwen in de premenstruele periode (hiernaar informeren!) en soms ook wanneer op een andere flacon van dezelfde sterkte wordt overgegaan. In dergelijke situaties verdient het dan ook aanbeveling de dosis niet te verhogen of zelfs iets te verlagen.

Aan patiënten met koorts of met een doorgemaakte aanval van acute astma mag men eerst 24 uur nadat de toestand weer normaal is de behandeling hervatten.

Snel ingrijpen is bij algemene reactie geboden!

Patiënt neerleggen. Meteen 0,3-0,5 ml adrenaline-oplossing 1:1000 intramusculair, elke 15 minuten te herhalen totdat verbetering optreedt. Wanneer nog geen shockverschijnselen zijn opgetreden wordt adrenaline ook wel subcutaan toegediend op de injectieplaats van het allergeen om verdere resorptie hiervan te vertragen. In aansluiting hierop een antihistamini-

cum (b.v. 2 ml = 2 mg clemastine (Tavegil®) langzaam intraveneus of intramusculair.

Bronchospasme, die niet reageert op de toediening van adrenaline, vereist toediening van aminofylline (250 mg/10 ml, langzaam intraveneus gedurende vijf minuten onder polscontrole), en/of een β_2 -sympathicomimeticum ter inhalatie, bij voorbeeld fenoterol (Berotec®), salbutamol (Ventolin®) of terbutaline (Bricanyl®), zuurstof en eventueel beademing.

De opgegeven doseringen gelden voor volwassenen; voor kinderen dienen deze lager te zijn. Ter voorkoming van eventueel later optredende reacties kunnen bovendien corticosteroiden intraveneus, bijvoorbeeld 4-10 mg dexamethason of 25-50 mg prednisolon natriumsuccinaat (Di-Adreson-F Aquosum®). * worden toegediend.

Bij aanhoudende anafylactische reacties kunnen de voor shock gebruikelijke maatregelen zijn vereist en dient de patiënt op een 'intensive care'-afdeling te worden opgenomen. Bij hervatting van de hyposensibilisatie dienen de eerstvolgende injecties slechts 1/4 of 1/5 te bedragen van de laatst gegeven injectie waarbij de reactie was opgetreden. De dosering zal hierna zeer geleidelijk moeten stijgen tot de oorspronkelijke

hoogte. Het verdient aanbeveling de patiënt de eerste tijd een uur voor iedere injectie een antihistaminicum te laten innemen. Verder is het wenselijk dat de injecties de eerste tijd na een algemene reactie worden gegeven door een specialist.

N.B.: Bij hyposensibilisatie behoort men steeds bij de hand te hebben:

- ampullen adrenaline-oplossing 1:1000 voor intramusculaire of subcutane injectie;
- ampullen clemastine (2 mg/2 ml) voor intraveneuze of intramusculaire injectie;
- ampullen aminofylline (250 mg/10 ml) voor intraveneuze injectie;
- ampullen dexamethason (4 mg/1 ml) of prednisolon natriumsuccinaat (25 mg/1 ml) voor intraveneuze injectie;
- dosis-aërosol met een β_2 -sympathicomimeticum ter inhalatie.

AANVANG EN DUUR VAN DE HYPOSENSIBILISATIE

Bij voorkeur in september of oktober (in geen geval later dan maart) beginnen; voortzetting, zo mogelijk continu, meestal drie à vier jaar, soms langer.

* Niet te verwarren met Di-Adreson-F®-suspensie!

Literatuur op aanvraag verkrijgbaar

OPBERGBAND 1981-1985

De uitgever van het Geneesmiddelenbulletin deelt u mede dat binnenkort de opbergband 1981-1985 beschikbaar komt. De kosten hiervan zullen inclusief de verzendkosten f 9,- bedragen. Na overschrijving van dit bedrag op postrekening nr 55.09.75. t.n.v. het Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne te Leidschendam, onder vermelding van 'Opbergband Geneesmiddelenbulletin', zal u de band worden toegezonden. Indien u de betaling via bankoverschrijving regelt gelieve u tevens naam en adres voor de adressering van de band te laten vermelden. Met de verzending zal medio juli 1981 kunnen worden begonnen.

Geneesmiddelenbulletin

Redactieraad:

Prof. Dr. I.L. Bonta, Rotterdam
Mw Th.J. Bouwman, Rotterdam
Dr. J. Bijlmer, Deventer
Prof. Dr. E. van der Does, Rotterdam

Prof. Dr. A.J. Dunning, Amsterdam
S. Flikweert, Nijkerk
Dr. H.A. van Geuns, Leidschendam
Prof. Dr. T. Huizinga, Groningen
Prof. Dr. W. de Jong, Utrecht
Dr. J.F.F. Lekkerkerker, Enschede

Dr. H. Mattie, Leiden
Prof. Dr. A.S.J.P.A.M. van Miert, Utrecht
Dr. J.P. Nater, Groningen
Dr. P. Siderius, Leidschendam
Dr. C.A. Teijgeler, Leidschendam
R.W. Zaadnoordijk, Warmond

Redactiecommissie: Mw Th.J. Bouwman, Prof. Dr. E. van der Does, Dr. M.N.G. Dukes, J.H. de Haan, Prof. Dr. T. Huizinga, Mw H.H. Kortland-Brinkman, Dr. J.P. Nater

Copyright: Geneesmiddelenbulletin

Verschijnt eenmaal per veertien dagen

Uitgave: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne