

Sublinguale immunotherapie bij kinderen met allergische rinitis in de huisartsenpraktijk*

Cindy M.A. de Bot, Heleen Moed, Marjolein Y. Berger, Esther Röder, Wim C.J. Hop, Hans de Groot, Johan C. de Jongste, Roy Gerth van Wijk, Patrick J.E. Bindels en Johannes (Hans) C. van der Wouden

ERRATUM

Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156:A4583

Op dit artikel is de volgende verbetering gekomen:

Er is belangenverstrengeling gemeld

ONDERZOEK

Sublinguale immunotherapie bij kinderen met allergische rinitis in de huisartsenpraktijk*

Cindy M.A. de Bot, Heleen Moed, Marjolein Y. Berger, Esther Röder, Wim C.J. Hop, Hans de Groot, Johan C. de Jongste, Roy Gerth van Wijk, Patrick J.E. Bindels en Johannes (Hans) C. van der Wouden

- DOEL** Nagaan of sublinguale immunotherapie met huisstofmijtallergeen werkzaam en veilig is bij kinderen en jongvolwassenen met allergische rinitis.
- OPZET** Gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie.
- METHODE** Kinderen van 6-18 jaar ($n = 251$) met allergische rinitis op basis van huisstofmijt uit de huisartsenpraktijk werden gerandomiseerd en kregen sublinguale immunotherapie of placebo gedurende 2 jaar. Ze hielden symptomen, medicatiegebruik en bijwerkingen bij. De primaire uitkomstmaat was de gemiddelde somscore van 4 neussymptomen (schaal: 0-12) tijdens de herfst, na 2 jaar behandelen.
- RESULTATEN** De gemiddelde neussymptoomscore na 2 jaar behandelen toonde geen verschil tussen sublinguale immunotherapie en placebo. De gemiddelde score in de sublinguale immunotherapie-groep was 2,26 (SD: 1,84) versus 2,02 (SD: 1,67) in de placebogroep ($p = 0,08$). Er waren geen statistisch significante verschillen in secundaire uitkomstmaten, ook niet in de subgroep analyses. Het aantal gerapporteerde bijwerkingen in beide groepen verschilde evenmin.
- CONCLUSIE** Sublinguale immunotherapie met huisstofmijtallergeen was niet effectiever dan placebo bij kinderen met allergische rinitis uit de huisartsenpraktijk. De behandeling was veilig.

**Dit onderzoek werd eerder gepubliceerd in *Pediatric Allergy and Immunology* (2012;23:150-8) met als titel 'Sublingual immunotherapy not effective in house dust mite-allergic children in primary care'. Afgedrukt met toestemming. Medline*

Erasmus MC, Rotterdam

Afd. Huisartsgeneeskunde: drs. C.M.A. de Bot, MSc, gezondheidswetenschapper; dr. H. Moed, medisch bioloog; prof.dr M.Y. Berger (tevens: UMCG, afd.

Huisartsgeneeskunde, Groningen), en prof.dr. P.J.E.

Bindels, huisartsen; dr. J.C. van der Wouden, socioloog (thans: VUmc).

Afd. Allergologie: dr. E. Röder, arts-onderzoeker; prof.dr R. Gerth van Wijk, allergoloog.

Afd. Biostatistiek: dr. W.C.J. Hop, statisticus.

Reinier de Graaf Groep, afd. Kinderallergologie, Delft.

Dr. H. de Groot, MD, allergoloog.

Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis, afd. Kinderlongziekten, Rotterdam.

Prof.dr. J.C. de Jongste, kinderlongarts.

Contactpersoon: dr. H. Moed (h.moed@erasmusmc.nl).

Allergische rinitis komt vooral voor bij kinderen en jongvolwassenen. Huisstofmijtallergeen (Der p I en Der f I), binnenshuis het belangrijkste allergeen, is het hele jaar door aanwezig met een piek in de herfst.^{1,2} In de internationale richtlijnen wordt immunotherapie aanbevolen voor patiënten met ernstige klachten en wanneer symptomatische medicatie niet toereikend is. Immunotherapie kent verschillende toedieningsvormen.³ Subcutane immunotherapie wordt het meest toegepast en is werkzaam bij volwassenen, maar geeft een kans op ernstige bijwerkingen.^{4,5} Voor kinderen heeft sublinguale immunotherapie belangrijke voordelen, zowel voor de toediening als voor de veiligheid, waardoor behandeling niet langer in de spreekkamer hoeft plaats te vinden maar thuis kan gebeuren.^{6,7}

Onderzoek naar de werkzaamheid van sublinguale immunotherapie bij kinderen is vrijwel uitsluitend in tweede- en derdelijnscentra gedaan.⁸⁻¹¹ Deze behandeling zou echter ook voor de huisartsenpraktijk een aanvulling kunnen zijn, aangezien de huisarts de meeste kinderen met de diagnose 'allergische rinitis' niet verwijst.¹² De enige studie met sublinguale immunotherapie in de huisartsenpraktijk betrof een studie met graspollen; hierin werd geen verschil gevonden tussen therapie en placebo.¹³

De werkzaamheid van sublinguale immunotherapie bij kinderen met huisstofmijtallergie is nog niet aangetoond.¹⁴⁻¹⁶ Een recente meta-analyse van onderzoeken

naar sublinguale immunotherapie op basis van huisstofmijt bij zowel kinderen als volwassenen wees uit dat de resultaten veelbelovend waren; het aantal onderzoeken met kinderen was echter klein.¹⁷

Het doel van ons onderzoek is om de werkzaamheid en veiligheid van de behandeling van sublinguale immunotherapie op basis van huisstofmijtallergeen te vergelijken met die van placebo bij kinderen van 6-18 jaar met allergische rinitis in de huisartsenpraktijk.

METHODE

STUDIEOPZET

Het ging om een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studie, waarin we het effect van 2 jaar behandeling met sublinguale immunotherapie vergeleken met placebo bij kinderen met allergische rinitis en een bewezen huisstofmijtallergie. Voordat werd begonnen met de onderzoeksmedicatie, brachten we bij aanvang van de studie de allergieklachten en het medicatiegebruik gedurende een maand in kaart. In de originele publicatie hebben we de opzet van ons onderzoek in detail beschreven;^{18,19} hier beperken we ons tot de hoofdlijnen.

Het onderzoek werd goedgekeurd door de Medisch Ethische Toetsingscommissie van het Erasmus MC en is in het Nederlands Trialregister opgenomen (ISRCTN91141483).

PATIËNTEN

Huisartsen schreven (ouders van) kinderen van 6-18 jaar of hun ouders aan die langer dan een jaar allergische rinitis hadden. Kinderen die aangaven mee te willen doen, werden onderzocht door onderzoeksassistenten van de afdeling Huisartsgeneeskunde van het Erasmus MC. Inclusiecriteria waren: leeftijd van 6-18 jaar; een retrospectieve neussymptoomscore over de laatste 3 maanden ≥ 4 ; IgE specifiek voor huisstofmijt $\geq 0,7$ kU/l; geen gebruik van nasale glucocorticoiden in de maand voor de start van de aanvangsmetingen; schriftelijk informed consent van de ouders, en van het kind als het 12 jaar of ouder was. De neussymptoomscore was gebaseerd op 4 neussymptomen: loopneus, verstopte neus, niezen en jeukende neus. De ernst van elk van de symptomen werd als volgt gescoord: 0 = niks, 1 = beetje, 2 = veel en 3 = heel erg veel; het maximum over de 4 symptomen was 12. Exlusiecriteria waren: behandeling met immunotherapie in de afgelopen 3 jaar; ernstig astma; sensibilisatie voor in het huis aanwezige huisdieren (IgE-antilichamen $\geq 0,7$ kU/l); geplande operatie van de neusholte.

BEHANDELING

Deelnemers ontvingen een glycerolbevattende oplossing van het extract van huisstofmijt (*Dermatophagoides pteronyssinus*) (Oralgien Mijten, Artu Biologicals, Lelystad) of een placebo, bestaande uit alleen de glycerolbevattende oplossing. De behandeling geschiedde conform de richtlijnen van de fabrikant en startte met 1 druppel op de 1e dag. De dosis werd dagelijks met een druppel verhoogd tot 20 druppels op dag 20. Na deze opbouwfase volgde een onderhoudsdosering van 20 druppels 2 dagen per week. De druppels werden onder de tong aangebracht met een lepel en mochten na 1 minuut worden doorgeslikt. De onderzoeksassistenten bezochten de kinderen regelmatig thuis, gingen na of de instructies goed werden nageleefd, controleerden het invullen van de dagboekjes en vulden de medicatie aan.

UITKOMSTMATEN

De primaire uitkomstmaat was het verschil tussen de groep met sublinguale immunotherapie en de placebo-groep in de totale dagelijkse neussymptoomscore gedurende 3 maanden (september-december) na 2 jaar behandeling. Alle uitkomstmaten werden gescoord gedurende de aanvangsperiode van een maand vóór randomisatie en gedurende 3 maanden in de periode september-december na 1 en na 2 jaar behandelen.

Als secundaire uitkomstmaten golden de verschillen tussen de 2 groepen op de volgende kenmerken na 2 jaar behandeling: het percentage zogenoemde goede dagen, het percentage klachtenvrije dagen, het percentage dagen met symptoommedicatie (afzonderlijk en gecombineerd), de combinatie van gemiddelde ernstscores voor neus- en oogsymptomen, de gemiddelde ernstscore voor oogsymptomen, de kwaliteit van leven met betrekking tot rinoconjunctivitis, en de patiëntenscore voor het effect van de behandeling.

Goede dagen Een goede dag werd op 2 manieren gedefinieerd: (a) een dag zonder neusklachten en zonder symptoommedicatie; en (b) een dag met minimale neusklachten (maximaal 2 punten en per symptoom niet meer dan 1 punt) en zonder symptoommedicatie.

Symptoommedicatie Het gebruik van symptoommedicatie was geoorloofd. De onderzoekers verstrekten medicatie, bestaande uit levocetirizine (tabletten), xylometazoline (neusspray) en levocabastine (oogdruppels). Gebruik van deze en andere medicijnen werd gedurende de hele onderzoeksperiode bijgehouden in een dagboek.

Oogklachten Voor oogklachten werd een onderscheid gemaakt tussen tranen, jeuken en roodheid. De ernst werd op dezelfde wijze gescoord als bij de neusklachten, met een maximumscore van 9.

Kwaliteit van leven De kwaliteit van leven werd gemeten met de Pediatric (6-11 jaar) en Adolescent (12-18 jaar)

Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (respectievelijk PRQLQ en AdolRQLQ). De score van deze schalen loopt van 0 (geen hinder) tot en met 6 (ernstige hinder).^{20,21} Patiënten beoordeelden het effect van de behandeling na 2 jaar met scores uiteenlopend van 1 (veel slechter, veel meer klachten) tot en met 6 (geen klachten meer).

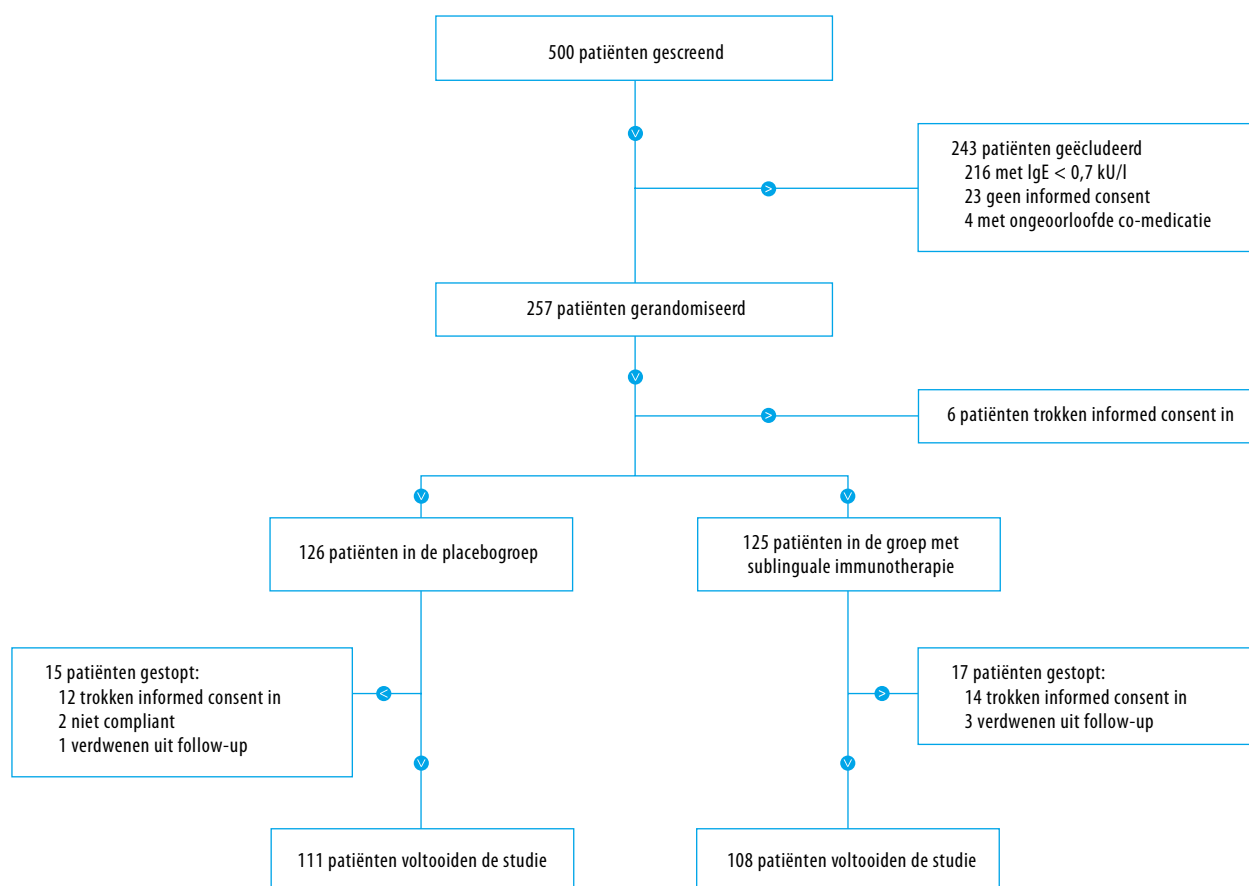
Veiligheid en therapietrouw De veiligheid werd vastgesteld door in het dagboek alle al dan niet ernstige voorvallen te noteren. Therapietrouw werd bepaald door de geretourneerde flesjes te wegen.

STATISTISCHE ANALYSE

De primaire analyse betrof de ‘intention-to-treat’-groep: dit waren de patiënten die minstens 1 dosis van de studiemedicatie hadden gebruikt én van wie bruikbare dagboekgegevens (symptoomscores ingevuld op ten minste de helft van de dagboekdagen) beschikbaar waren na 1 of 2 jaar behandelen. Daarnaast werd een per-protocol-

analyse uitgevoerd bij patiënten die het onderzoek volgens protocol voltooiden en minstens 80% van de voorgeschreven medicatie hadden gebruikt. Bijwerkingen werden geanalyseerd voor alle patiënten die ten minste 1 druppel van de onderzoeksmedicatie hadden gebruikt.

De statistische analyse van de vergelijking tussen de groep met sublinguale immunotherapie en placebogroep voor de primaire uitkomstmaat werd gedaan met ANOVA voor herhaalde metingen (SPSS versie 15). We namen 5 covariaten op in deze analyse: symptoomscore bij aanvang; leeftijd; geslacht; mate van sensibilisatie voor huisstofmijt bij aanvang (klasse 2-6); en cohort (deelname gestart in 2005 of 2006). Bovendien werd het jaar van evaluatie (1e en 2e jaar) meegenomen. Wij pasten worteltransformatie toe op de neussymptoomscore bij aanvang, na 1 en na 2 jaar behandeling om bij benadering normale verdelingen te krijgen.



FIGUUR 1 Stroomdiagram van de werving en follow-up van patiënten met huisstofmijtallergie voor de studie naar sublinguale immunotherapie op basis van huisstofmijt bij kinderen en jongvolwassenen.

SUBGROEPANALYSES

Voor het begin van het onderzoek planden we subgroep-analyses voor ernst van de klachten (neussymptoomscore bij aanvang < 3 of ≥ 3); mate van sensibilisatie (RAST-klasse 2 of > 2); en monosensibilisatie of polysensibilisatie. Bovendien voerden wij exploratieve analyses uit voor de afzonderlijke neus- en oogsymptomen en astmasymptomen (benauwdheid/piepen en hoesten 's nachts). De ernst van de astmasymptomen werd op dezelfde wijze gescoord als neus- en oogsymptomen, met een maximumscore van 6.

RESULTATEN

In totaal werden 500 kinderen gescreend, 257 van hen werden gerandomiseerd (figuur 1). De kenmerken van de patiënten bij aanvang van het onderzoek staan weergegeven in tabel 1. Er waren geen relevante verschillen tussen beide behandelgroepen. Ruim 80% van de kinderen bleek gesensibiliseerd voor meerdere allergenen. Het percentage patiënten dat tenminste 80% van de voorgeschreven hoeveelheid onderzoeksmedicatie had geslikt, bedroeg 81% in de placebogroep en 86% in de groep met sublinguale immunotherapie ($p = 0,38$).

PRIMAIRE UITKOMSTMAAT

De intention-to-treat-analyse was gebaseerd op 226 patiënten. Na 2 jaar behandeling was de gemiddelde neussymptoomscore met 37% afgenomen in de placebogroep en met 26% in de groep met sublinguale immunotherapie (figuur 2). Na 2 jaar was deze score 12% hoger in de groep met sublinguale immunotherapie (2,26; SD: 1,84) dan in de placebogroep (2,02; SD: 1,67; $p = 0,08$). De per-protocol-analyse, gebaseerd op 185 patiënten, gaf evenmin verschil. Tabel 2 geeft de resultaten weer van de ANOVA.

SECUNDAIRE UITKOMSTMATEN

Na 2 jaar behandeling vonden we op geen van de secundaire uitkomstmaten een verschil tussen beide groepen (tabel 3). Ook de beoordelingen van het effect door de patiënten verschilden niet (resultaten niet getoond). Alleen de exploratieve analyse op benauwdheid/piepen gaf een statistisch significant verschil ($p = 0,01$), ten gunste van de placebogroep.

SUBGROEPANALYSES

Geen van de subgroep-analyses liet een verschil zien tussen patiënten met sublinguale immunotherapie en patiënten met een placebo. De afname van de klachten

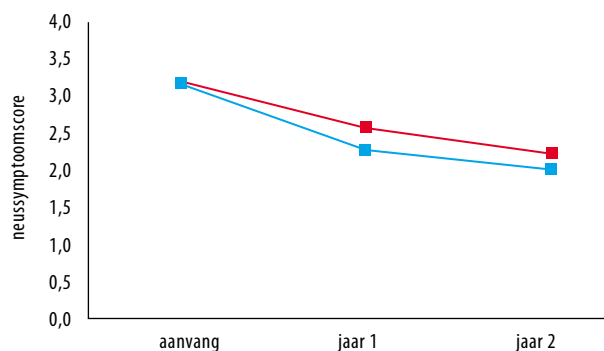
TABEL 1 Kenmerken van de patiënten bij aanvang van het onderzoek naar sublinguale immunotherapie (SLIT) op basis van huisstofmijt

kenmerken	onderzoeksgroep		totaal (n = 226)
	SLIT (n = 110)	placebo (n = 116)	
♂; n (%)	67 (61)	68 (59)	135 (60)
leeftijd in jaren; gemiddelde (SD)	11,8 (3,1)	11,7 (2,9)	11,7 (3,0)
leeftijdsgroep; n (%)			
6-11 jaar	54 (49)	58 (50)	112 (50)
12-18 jaar	56 (51)	58 (50)	114 (50)
piepen/benauwdheid in de afgelopen 12 maanden; n (%)	60 (55)	63 (54)	123 (54)
sensibilisatie; n (%)			
alleen huisstofmijt	16 (15)	28 (24)	44 (19)
meerdere allergenen	94 (86)	88 (76)	182 (81)
RAST-klasse voor huisstofmijt; n (%)			
klasse 2	18 (16)	21 (18)	39 (17)
klasse 3	18 (16)	19 (16)	37 (16)
klasse 4	25 (23)	25 (22)	50 (22)
klasse 5	35 (32)	27 (23)	62 (27)
klasse 6	14 (13)	24 (21)	38 (17)
retrospectieve neussymptoomscore; gemiddelde (SD)*†	6,9 (2,0)	6,8 (2,1)	6,8 (2,1)
neussymptoomscore bij aanvang; gemiddelde (SD)‡	3,2 (2,0)	3,2 (1,9)	3,2 (1,9)

* De neussymptoomscore is gebaseerd op 4 neussymptomen: loopneus, verstopte neus, niezen en jeukende neus. De ernst van elk van de symptomen wordt als volgt gescoord: 0 = niks, 1 = beetje, 2 = veel en 3 = heel erg veel; het maximum over de 4 symptomen is 12.

† Gevraagd tijdens de inclusiefase van het onderzoek.

‡ Gevraagd gedurende de maand voor randomisatie.



FIGUUR 2 Gemiddelde dagelijkse neussymptoomscore van kinderen met allergische rinitis bij aanvang van de studie en na 1 en 2 jaar behandeling met sublinguale immunotherapie (■) of met placebo (■). De neussymptoomscore was gebaseerd op 4 neussymptomen: loopneus, verstopte neus, niezen en jeukende neus. De ernst van elk van de symptomen werd als volgt gescoord: 0 = niks, 1 = beetje, 2 = veel en 3 = heel erg veel; het maximum over de 4 symptomen was dus 12.

was groter bij patiënten met een hogere aanvangsscore, maar ook hier was het verschil niet statistisch significant ($p = 0,08$).

VEILIGHEID

De veiligheidsgegevens waren gebaseerd op 251 patiënten. Er waren geen statistisch significante verschillen tussen beide groepen (tabel 4), ook niet in lokale irritatie of zwelling in het mond-keelgebied. Neusklachten werden het meest gerapporteerd. Er werden 9 ernstige voorvallen gemeld; geen van alle was gerelateerd aan het gebruik van de onderzoeksmedicatie.

TABEL 2 Effect van verschillende covariaten op de gemiddelde dagelijkse neussymptoomscore van kinderen en jongvolwassenen met allergische rinitis na 2 jaar behandeling berekend met ANOVA

covariaat	effect	95%-BI	p-waarde
behandeling (sublinguale immunotherapie vs. placebo)	0,117	-0,014-0,248	0,080
leeftijd (per jaar)	-0,011	-0,030-0,008	0,245
geslacht	-0,002	-0,123-0,119	0,974
symptoomscore bij aanvang	0,639	0,534-0,743	<0,001
RAST-klasse voor huisstofmijt bij aanvang studie (2 vs. > 2)	-0,082	-0,238-0,074	0,302
cohort (gestart in 2005 vs. 2006)	-0,115	-0,236-0,006	0,063

Uitleg over de berekening van de neussymptoomscore is te vinden in tabel 1.

LEERPUNTEN

- Sublinguale immunotherapie wordt regelmatig toegepast bij kinderen met allergische rinitis.
- De werkzaamheid van immunotherapie met huisstofmijtallergeen bij kinderen is niet bekend.
- Het effect na 2 jaar behandelen verschilde niet van behandeling met placebo.
- De bijwerkingen tussen placebo en immunotherapie verschilden evenmin.
- Sublinguale immunotherapie heeft geen plaats in de behandeling van kinderen en jongvolwassenen met allergische rinitis in de eerste lijn.

BESCHOUWING

Dit is het eerste grote onderzoek naar sublinguale immunotherapie op basis van huisstofmijt bij kinderen en jongvolwassenen in de huisartsenpraktijk. We vonden geen significante effecten van sublinguale immunotherapie vergeleken met placebo op onze primaire en secundaire uitkomstmaten.

In tegenstelling tot eerdere onderzoeken met sublinguale immunotherapie was de overeenkomst in bijwerkingen tussen beide groepen opvallend. Veelal wordt op lokale bijwerkingen (irritatie in het mond-keelgebied) verschil gevonden. Vergeleken met andere studies was in onze studie zowel de dagdosis als de cumulatieve dosis van het actieve allergeen over 2 jaar relatief laag.

Ernst van de klachten Relevant is de vraag of de ernst van de klachten van onze onderzoekspopulatie voldoende was om klinisch relevante effecten aan te kunnen tonen. Het is bekend dat ongeveer 90% van de patiënten die met allergische rinitis de huisarts consulteren matige tot ernstige klachten hebben.^{22,23} In ons onderzoek bleek de gemiddelde symptoomscore, ingevuld in een dagboek tijdens de aanvangsmaand, aanzienlijk lager dan de retrospectieve score, die gevraagd was tijdens de inclusiefase. Wanneer we de aanvangsscores van de patiënten in ons onderzoek vergelijken met die van andere onderzoeken, steken ze daar niet ongunstig bij af.^{24,25} Verschillende auteurs rapporteerden alleen de ernst van de klachten ná behandeling; ook deze waren vergelijkbaar met die van onze patiënten.^{10,26} Er was derhalve aanzienlijke ruimte voor verbetering en het is niet waarschijnlijk dat het ontbreken van verschil tussen de groepen terug te voeren is op te weinig klachten.

Behandeling Ook de behandelingsduur van 2 jaar zou voldoende moeten zijn om een effect te tonen. Behalve de lage dosering zou een 2e verklaring voor het uitblijven van een effect gelegen kunnen zijn in de gebruiksfrequentie tijdens de onderhoudsfase (2 maal per week).

TABEL 3 Resultaten na 2 jaar behandeling met sublinguale immunotherapie (SLIT) of placebo bij kinderen en jongvolwassenen met allergische rinitis

resultaten	SLIT (n = 110)	placebo (n = 116)	p-waarde
symptomen; gemiddelde (SD)			
totale symptoomscore (neus- en oogsymptomen)	2,76 (2,42)	2,59 (2,51)	0,59
oogsymptoomscore	0,49 (0,77)	0,57 (1,030)	0,94
astmasymptomen			
benauwdheid/piepen	0,21 (0,46)	0,11 (0,24)	0,01
droge hoest	0,15 (0,40)	0,11 (0,25)	0,19
goede en symptoomvrije dagen; gemiddelde (SD)			
percentage goede dagen, definitie 1*	0,22 (0,30)	0,29 (0,35)	0,24
percentage goede dagen, definitie 2†	0,49 (0,37)	0,51 (0,40)	0,75
percentage symptoomvrije dagen, definitie 1‡	0,27 (0,31)	0,34 (0,35)	0,19
percentage symptoomvrije dagen, definitie 2§	0,25 (0,31)	0,33 (0,35)	0,18
symptoommedicatie; gemiddelde (SD)			
percentage dagen met symptoommedicatie	0,21 (0,35)	0,26 (0,40)	0,17
percentage dagen met levocetirizine	0,11 (0,29)	0,14 (0,33)	0,71
percentage dagen met xylometazoline (neusdruppels)	0,04 (0,12)	0,03 (0,08)	0,61
percentage dagen met levocabastine (oogdruppels)	0,004 (0,02)	0,007 (0,03)	0,12
kwaliteit van leven; gemiddelde (SD)			
6-11 jaar (PRQLQ)	0,93 (0,79)	0,91 (0,69)¶	0,41
12-17 jaar (AdolRQLQ)	0,93 (0,73)**	0,90 (1,00)††	0,84

PRQLQ = Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire; AdolRQLQ = Adolescent Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire.

* Dag zonder neussymptomen en zonder gebruik van symptoommedicatie. Uitleg over de berekening van de neussymptoomscore is te vinden in tabel 1.

† Dag met minimale neussymptomen (maximaal 2 punten in totaal en niet meer dan 1 punt per symptoom) en zonder gebruik van symptoommedicatie.

‡ Dag zonder neusklachten.

§ Dag zonder neus- en oogklachten. Oogklachten bestaan uit 3 symptomen: tranen, jeuken en roodheid. De ernst van elk van de symptomen wordt als volgt gescoord: 0 = niks, 1 = beetje, 2 = veel en 3 = heel erg veel; het maximum over de 3 symptomen is 9.

|| Berekend aan de hand van de resultaten van 51 kinderen

¶ Berekend aan de hand van de resultaten van 53 kinderen

** Berekend aan de hand van de resultaten van 58 kinderen

†† Berekend aan de hand van de resultaten van 59 kinderen

TABEL 4 Aantal patiënten dat bijwerkingen rapporteerde bij sublinguale immunotherapie (SLIT) en placebo

bijwerking; n (%)	SLIT (n = 125)	placebo (n = 126)	χ^2	p-waarde*
irritatie/zwelling in mond-keelholte	14 (11,2)	18 (14,3)	0,54	0,57
maag-darmklachten	85 (68,0)	76 (60,3)	1,61	0,24
neusklachten (rinitis)	115 (92,0)	118 (93,7)	0,26	0,63
conjunctivitis	69 (55,2)	82 (65,1)	2,56	0,12
kortademigheid/hoesten	84 (67,2)	87 (69,0)	0,10	0,79
eczeem/jeuk/uitslag	71 (56,8)	82 (65,1)	1,81	0,20
allergie (niet gespecificeerd)	75 (60,0)	84 (66,7)	1,20	0,30
anders	121 (96,8)	121 (96,0)	0,11	1,00

* Berekend met de exacte toets van Fisher (tweezijdig; 1 vrijheidsgraad).

Onderzoek bij muizen suggereert dat het verkleinen van het interval tussen toediening van invloed is op de immunologische uitkomsten.²⁷ De dosering in ons onderzoek was gebaseerd op de richtlijnen van de producent van het gebruikte product, maar wijkt af van die van andere producenten van sublinguale immunotherapie.

Het enige statistisch significante verschil werd gevonden voor de score op benauwdheid/piepen. Het absolute verschil was echter klein: 0,10 op een schaal van 0 tot 4, ten faveure van de placebogroep. We beschouwen dit als een klinisch irrelevante bevinding.

In ons land wordt immunotherapie veelal voorgeschreven door de specialist. De NHG-standaard 'Allergische en niet-allergische rhinitis' beveelt sublinguale immunotherapie niet aan omdat de werkzaamheid nog onvoldoende is aangetoond.²⁸ Tegelijkertijd wordt het belang van de eerste lijn voor de behandeling van allergische

rinitis benadrukt.²⁹⁻³² Ook is bekend dat producenten van immunotherapie hun promotionele activiteiten richten op de huisarts. Om deze redenen vonden wij het van belang om dit onderzoek uit te voeren in een eerstelijns-populatie.

CONCLUSIE

Sublinguale immunotherapie met huisstofmijtallergeen bleek niet effectief bij kinderen met allergische rinitis in de huisartsenpraktijk. De therapie toonde niet meer bijwerkingen dan placebo. Deze therapie heeft geen plaats

in de behandeling van kinderen en jongvolwassenen met allergische rinitis in de eerste lijn.

Belangenconflict en financiële ondersteuning: dit onderzoek werd gefinancierd door Artu Biologicals.

Aanvaard op 25 januari 2012

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2012;156:A4583

 [Meer op www.ntvg.nl/onderzoek](http://www.ntvg.nl/onderzoek)

LITERATUUR

- Druce H. Allergic and nonallergic rhinitis. In: Middleton E Jr, Reed CE, Ellis NF, Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, editor. *Allergy: principles and practice*. 4th ed. St. Louis: Mosby; 1993. p. 1433-55.
- Mygind N, Maclerio R. Definition, classification and terminology. In: Mygind NN, editor. *Allergic and Non-Allergic Rhinitis*. Copenhagen: Munksgaard; 1993.
- Bousquet J, Lockey R, Malling HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;102:558-62.
- Lockey RF, Nicoara-Kasti GL, Theodoropoulos DS, Bukantz SC. Systemic reactions and fatalities associated with allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;87:47-55.
- Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM; Immunotherapy Committee, American Academy of Allergy Asthma and Immunology. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:1129-36.
- André C, Vatrinet C, Galvain S, Carat F, Sicard H. Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children and adults. *Int Arch Allergy Immunol*. 2000;121:229-34.
- Rienzo VD, Minelli M, Musarra A, et al. Post-marketing survey on the safety of sublingual immunotherapy in children below the age of 5 years. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:560-4.
- Pajno GB, Morabito L, Barberio G, Parmiani S. Clinical and immunologic effects of long-term sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy*. 2000;55:842-9.
- Niu CK, Chen WY, Huang JL, Lue KH, Wang JY. Efficacy of sublingual immunotherapy with high-dose mite extracts in asthma: a multi-center, double-blind, randomized, and placebo-controlled study in Taiwan. *Respir Med*. 2006;100:1374-83.
- Bufe A, Eberle P, Franke-Beckmann E, Funck J, Kimmig M, Klimek L, et al. Safety and efficacy in children of an SQ-standardized grass allergen tablet for sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:167-73.e7.
- Wahn U, Tabar A, Kuna P, Halken S, Montagut A, de Beaumont O, et al. Efficacy and safety of 5-grass-pollen sublingual immunotherapy tablets in pediatric allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123:160-6.e3.
- De Bot CM, Moed H, Schellevis FG, de Groot H, van Wijk RG, van der Wouden JC. Allergic rhinitis in children: incidence and treatment in Dutch general practice in 1987 and 2001. *Pediatr Allergy Immunol*. 2009;20:571-7.
- Röder E, Berger MY, Hop WC, Bernsen RM, de Groot H, Gerth van Wijk R. Sublingual immunotherapy with grass pollen is not effective in symptomatic youngsters in primary care. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:892-8.
- Malling HJ. Is sublingual immunotherapy clinically effective? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2002;2:523-31.
- Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;(12):CD002893.
- Penagos M, Compalati E, Tarantini F, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled, double-blind trials. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97:141-8.
- Compalati E, Passalacqua G, Bonini M, Canonica GW. The efficacy of sublingual immunotherapy for house dust mites respiratory allergy: results of a GA(2)LEN meta-analysis. *Allergy*. 2009;64:1570-9.
- De Bot CM, Moed H, Berger MY, et al. Randomized double-blind placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy in children with house dust mite allergy in primary care: study design and recruitment. *BMC Fam Pract*. 2008;9:59.
- De Bot CM, Moed H, Berger MY, et al. Sublingual immunotherapy not effective in house dust mite-allergic children in primary care. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23:150-8.
- Juniper EF, Guyatt GH, Dolovich J. Assessment of quality of life in adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: development and testing of a questionnaire for clinical trials. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;93:413-23.
- Juniper EF, Howland WC, Roberts NB, Thompson AK, King DR. Measuring quality of life in children with rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101:163-70.
- Van Hoecke H, Vastesaeger N, Dewulf L, Sys L, van Cauwenberge P. Classification and management of allergic rhinitis patients in general practice during pollen season. *Allergy*. 2006;61:705-11.
- Bousquet J, Neukirch F, Bousquet PJ, et al. Severity and impairment of allergic rhinitis in patients consulting in primary care. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:158-62.

- 24 Pham-Thi N, Scheinmann P, Fadel R, Combebias A, Andre C. Assessment of sublingual immunotherapy efficacy in children with house dust mite-induced allergic asthma optimally controlled by pharmacologic treatment and mite-avoidance measures. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18:47-57.
- 25 Eifan AO, Akkoc T, Yildiz A, et al. Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy.* 2010;40:922-32.
- 26 Valovirta E, Jacobsen L, Ljorring C, Koivikko A, Savolainen J. Clinical efficacy and safety of sublingual immunotherapy with tree pollen extract in children. *Allergy.* 2006;61:1177-83.
- 27 Rask C, Brimnes J, Lund K. Shorter dosing intervals of sublingual immunotherapy lead to more efficacious treatment in a mouse model of allergic inflammation. *Scand J Immunol.* 2010;71:403-12.
- 28 Sachs A, Berger MY, Lucassen PLBJ, van der Wal J, van Balen J, Verduijn M. Standaard Allergische en niet-allergische rhinitis. Eerste herziening. *Huisarts Wet.* 2006;49:254-65.
- 29 Canonica GW, Bousquet J, Casale T, et al. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy.* 2009;64:1-59.
- 30 Ryan D, Grant-Casey J, Scadding G, Pereira S, Pinnock H, Sheikh A. Management of allergic rhinitis in UK primary care: baseline audit. *Prim Care Respir J.* 2005;14:204-9.
- 31 Ryan D, van Weel C, Bousquet J, et al. Primary care: the cornerstone of diagnosis of allergic rhinitis. *Allergy.* 2008;63:981-9.
- 32 Costa DJ, Bousquet PJ, Ryan D, et al. Guidelines for allergic rhinitis need to be used in primary care. *Prim Care Respir J.* 2009;18:250-7.