

Het allergie formularium

Een praktische leidraad

5e
editie

onder redactie van:
Prof. dr. R. Gerth van Wijk
Drs. M.H.J. Vaessen



Bohn
Stafleu
van Loghum

Springer Media

Prof. dr. R. Gerth van Wijk

Drs. M.H.J. Vaessen

Het allergie formularium

Onder redactie van:

Prof. dr. R. Gerth van Wijk

Drs. M.H.J. Vaessen

Het allergie formularium

Een praktische leidraad

5e druk



Bohn
Stafleu
van Loghum

Springer Media

Houten 2013

ISBN 978-90-313-9988-8

© Bohn Stafleu van Loghum, onderdeel van Springer Media 2013

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën of opnamen, hetzij op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Voor zover het maken van kopieën uit deze uitgave is toegestaan op grond van artikel 16b Auteurswet j° het Besluit van 20 juni 1974, Stb. 351, zoals gewijzigd bij het Besluit van 23 augustus 1985, Stb. 471 en artikel 17 Auteurswet, dient men de daarvoor wettelijk verschuldigde vergoedingen te voldoen aan de Stichting Reprorecht (Postbus 3060, 2130 KB Hoofddorp). Voor het overnemen van (een) gedeelte(n) uit deze uitgave in bloemlezingen, readers en andere compilatiewerken (artikel 16 Auteurswet) dient men zich tot de uitgever te wenden.

Samensteller(s) en uitgever zijn zich volledig bewust van hun taak een betrouwbare uitgave te verzorgen. Niettemin kunnen zij geen aansprakelijkheid aanvaarden voor drukfouten en andere onjuistheden die eventueel in deze uitgave voorkomen.

NUR 870/871

Ontwerp omslag: Studio Bassa, Culemborg

Automatische opmaak: Crest Premedia Solutions (P) Ltd., Pune, India

Eerste druk 2001

Tweede druk 2003

Derde druk 2006

Vierde druk 2009

Vijfde druk 2013

Bohn Stafleu van Loghum

Het Spoor 2

Postbus 246

3990 GA Houten

www.bsl.nl

Voorwoord redactie

Voor u ligt *Het allergie formularium*, een praktische leidraad. Dit formularium is een nieuwe uitgave en geeft een overzicht van allergische aandoeningen, zoals deze voorkomen in de dagelijkse praktijk. Het formularium is vooral bedoeld voor huisartsen en medisch studenten.

Allergie staat volop in de belangstelling. De prevalentie van allergische aandoeningen blijkt toe te nemen. Hedendaags onderzoek is dan ook met name gericht op de achtergronden van deze toename. Ook de patiënt zelf, gevoed door de berichten in de lekenpers, heeft meer dan vroeger belangstelling voor allergie. De patiënt zal dan ook eerder een beroep doen op de huisarts als het gaat om allergische ziekten.

Patiënten met allergische aandoeningen worden door handelaren uit verschillende disciplines gezien. Dit brengt met zich mee dat diagnostiek en behandeling vanuit meerdere invalshoeken worden toegepast. Tenslotte leven er zowel bij artsen als bij patiënten vele verschillende denkbeelden op allergologisch gebied, sommige reëler dan andere. Om deze reden is er behoefte aan enig houvast voor de medicus practicus die patiënten met allergische aandoeningen ziet en behandelt. Dit *Allergie formularium* hoopt dit houvast alsmede een kader te geven. Daarbij pretenderen we geen volledigheid, wel hopen we voldoende handvatten te bieden om te kunnen omgaan met allergologische problemen in de dagelijkse praktijk. De lezer die zich verder wil verdiepen in de materie, dient informatie te vergaren uit uitgebreidere tekstboeken.

Wij zijn erin geslaagd een groot aantal deskundigen vanuit de allergologie, dermatologie, kindergeneeskunde, KNO-heelkunde, longziekten en uit het laboratorium bereid te vinden een bijdrage te leveren aan dit formularium. Samen met mevrouw drs. Lydia Nieuwendijk, de coördinator van dit initiatief, hebben zij vorm gegeven aan deze uitgave. De redactie is hen hier zeer erkentelijk voor.

Wij hopen u een beknopt en praktisch overzicht te bieden van het brede spectrum van allergische aandoeningen en de behandeling hiervan. Kritische opmerkingen en suggesties voor verbeteringen zijn van harte welkom. Zij zullen toekomstige edities alleen maar ten goede komen.

Bij de 5^e editie

Deze editie van *Het allergie formularium* is geheel herzien. Een aantal nieuwe auteurs heeft bijgedragen aan de tekst. De afgelopen jaren hebben zich belangrijke nieuwe ontwikkelingen voorgedaan op het gebied van de diagnostiek. De laatste inzichten zijn derhalve in de tekst meegenomen: de hoofdstukken zijn bijgewerkt met betrekking tot allergie zowel bij kinderen als bij volwassenen. De genoemde websites zijn beoordeeld op hun actualiteit en de medicatie is bijgewerkt, waarbij uniformiteit tussen de hoofdstukken is nagestreefd.

Op- of aanmerkingen van de lezer kunnen de uitgave verder verbeteren.

Allergie blijft volop in de belangstelling staan. Allergische aandoeningen behoren nog steeds tot de meest prevalentie chronische ziekten. De impact van allergische ziekten en de daarmee samenhangende zorgvraag dient niet onder-

schat te worden. De redactie hoopt wederom met deze uitgave een compacte leidraad te bieden bij de diagnostiek en behandeling van patiënten met allergische aandoeningen.

Lijst van redacteurs en auteurs

Redacteurs

Prof. dr. R. Gerth van Wijk

internist-allergoloog, Erasmus MC, Rotterdam

Drs. M.H.J. Vaessen

arts, Brunssum

Auteurs

Prof. dr. W.M.C. van Aalderen

kinderlongarts, Emma Kinderziekenhuis AMC,
Amsterdam

Dr. M. van den Berge

longarts, Universitair Medisch Centrum Groningen

Dr. E. Crone-Kraaijeveld

huisarts, Krimpen a/d IJssel

Dr. H. de Groot

allergoloog, RdGG Delft, locatie Diakonessenhuis,
Voorburg

Prof. dr. R. Gerth van Wijk

internist-allergoloog, Erasmus MC, Rotterdam

Dr. S.H. Kardaun

dermatoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen

Dr. E.F. Knol

immunoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Dr. A.C. Knulst

dermatoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Prof. dr. J-W.J. Lammers

longarts, Universitair Medisch Centrum Utrecht

Dr. M.M.H.M. Meinardi

dermatoloog, Mauritskliniek, Den Haag

Prof. dr. J.G.R. de Monchy

allergoloog, Universitair Medisch Centrum Groningen

Dr. W.M.C. Mulder

arts-klinisch farmacoloog, Academisch Medisch Centrum,
Amsterdam

Prof. dr. A.P. Oranje

dermatoloog, Erasmus MC, Rotterdam

Drs. M.J.R. Quanjel

longarts i.o., Universitair Medisch Centrum Utrecht

Dr. A.P.E. Sachs

huisarts, universitair hoofddocent Julius Centrum voor
Gezondheidswetenschappen en Eerstelijns Geneeskunde,
Universitair Medisch Centrum Utrecht

Inhoud

1	Inleiding	1
	<i>R. Gerth van Wijk</i>	
2	Allergische reacties	7
	<i>E.F. Knol</i>	
3	Allergologische diagnostiek en allergenen	19
	<i>J.G.R. de Monchy</i>	
4	Allergische conjunctivitis	37
	<i>E. Crone-Kraaijeveld</i>	
5	Allergische en niet-allergische rinitis	49
	<i>R. Gerth van Wijk</i>	
6	Astma	61
	<i>W.M.C. van Aalderen en M. van den Berge</i>	
7	Extrinsieke allergische alveolitis	89
	<i>M.J.R. Quanjel en J-W.J. Lammers</i>	
8	Constitutioneel eczeem	95
	<i>A.P. Oranje</i>	
9	Contacteczeem	109
	<i>M.M.H.M. Meinardi en W.M.C Mulder</i>	
10	Urticaria	123
	<i>M.M.H.M. Meinardi en W.M.C. Mulder</i>	
11	Anafylaxie	135
	<i>H. de Groot</i>	

12	Voedselallergie	143
	<i>A.C. Knulst</i>	
13	Insectenallergie	159
	<i>H. de Groot</i>	
14	Beroepsallergie	167
	<i>H. de Groot en R. Gerth van Wijk</i>	
15	Bijwerkingen van geneesmiddelen op de huid	179
	<i>S.H. Kardaun</i>	
16	Preventie	199
	<i>A.P.E. Sachs</i>	
17	Interventies bij inhalatieallergie	209
	<i>R. Gerth van Wijk en H. de Groot</i>	
	Geneesmiddelenoverzicht	225
	Register	235

Inleiding

R. Gerth van Wijk

1.1 Inleiding

Allergie wordt wel eens de ziekte van de 21^e eeuw genoemd. Deze uitspraak berust op de hoge en toegenomen prevalentie van allergische aandoeningen en de associatie die wordt gesuggereerd tussen allergie en westerse leefpatronen. Allergie geniet in de lekenpers een zekere populariteit. Hoewel de toegenomen belangstelling voor allergie op zich niet verkeerd is, zijn de denkbeelden over allergie zeker niet eenduidig. Bij patiënten kan dit leiden tot verwarring. Bij behandelaars ontstaat het idee dat allergie erg ingewikkeld is en zich niet gemakkelijk laat diagnosticeren of behandelen. Feit is dat de medicus practicus in toenemende mate te maken krijgt met de morbiditeit van deze aandoeningen en met vragen en denkbeelden van patiënten.

Een systematische benadering van de allergische patiënt kan veel helderheid brengen. Met kennis van pathofysiologische mechanismen en de daaruit voortvloeiende diagnostiek met haar mogelijkheden en beperkingen is het goed mogelijk patiënten in te kaderen, feiten en fictie van elkaar te scheiden en een rationele behandeling in te stellen.

1.2 Epidemiologie en impact van allergische aandoeningen

Allergische – IgE-gemedieerde – aandoeningen, zoals waterige rhinconjunctivitis, asthma bronchiale en constitutioneel eczeem, komen

frequent voor. Minder vaak worden urticaria of angio-oedeem en soms anafylaxie – een levensbedreigende situatie – gezien.

Met name allergische rinitis is een veelvuldig voorkomende aandoening. In een in Nederland uitgevoerd bevolkingsonderzoek bleken chronische neusklachten (loopneus, niezen, neusverstopping) bij 29,5% van de respondenten voor te komen: 12,7% had last van binnenhuisallergenen, 6,6% van buitenhuisallergenen en 10,2% van zowel binnen- als buitenhuisallergenen. Prevalentiecijfers van neusklachten uit een Nederlands onderzoek bij huisartsen variëren van 0,3% in de leeftijdscategorie van 0-4 jaar tot 14,6% in de leeftijd van 20-29 jaar. Een vergelijking tussen 1987 en 2001 laat een toename van 39% in de incidentie van allergische rinitis bij kinderen zien. Bij kinderen van 5-9 jaar is de incidentie bijna verdubbeld.

Allergische aandoeningen komen vaak geclusterd voor. Uit een multicenter-onderzoek onder patiënten met een huisstofmijtenallergie bleek 92% van de astmapatiënten en 85% van de eczeempatiënten ook neusklachten te hebben. In het eerder genoemde bevolkingsonderzoek rapporteerde circa 12% van de respondenten druk op de borst en 20% piepen op de borst. Bij ongeveer 4% werd de diagnose astma gesteld. De prevalentie van constitutioneel eczeem wordt op 10-15% geschat. In tegenstelling tot wat voorheen werd gedacht, blijft het eczeem bij 40-60% van de patiënten aanwezig na de puberteit.

1.2.1 Prevalentie

De prevalentie van allergische aandoeningen lijkt toe te nemen. Zo bleek uit onderzoek bij Zweedse dienstplichtigen dat de prevalentie van rinitis, astma en eczeem in tien jaar tijd verdubbeld was. Ook bleek dat de relatieve toename in prevalentie samenhangt met het geboortjaar. Bij dienstplichtigen geboren in de jaren 60 van de vorige eeuw werd een minder grote stijging gezien dan bij dienstplichtigen geboren in de jaren 70 of 80. Epidemiologisch onderzoek laat zien dat de toename momenteel te zien is in de opkomende

derdewereldlanden. In het geïndustrialiseerde westen lijkt de prevalentie van allergische aandoeningen zich te stabiliseren.

Deze veranderingen worden geweten aan veranderingen in lifestyle. Uit Duits onderzoek bleek dat de prevalentie van allergische aandoeningen in het vroegere Oost-Duitsland lager was dan in West-Duitsland. Na de Duitse eenwording maakte Oost-Duitsland een inhaalslag. Deze bevindingen zijn strijdig met eerdere veronderstellingen dat milieuverontreiniging een belangrijke oorzaak zou zijn van de toename van allergie. Hoewel dieselpartikels in staat zijn de allergische reactie te versterken, wijzen genoemde gegevens erop dat onbekende factoren geassocieerd met onze westerse levensstijl debet zijn aan de toename van allergieën.

Ook het idee dat toename in allergeenexpositie debet zou kunnen zijn aan de toegenomen prevalentie, heeft weinig basis. Opmerkelijk is dat in een studie gericht op antroposofisch georiënteerde scholen de prevalentie van allergische aandoeningen lager is dan op controlescholen. Verklaringen hiervoor worden gezocht in het toegenomen antibioticagebruik, veranderde eetpatronen, veranderde darmflora en afname van infecties op jonge leeftijd. De laatste gedachte gaat uit van de theorie dat infecties op de jonge leeftijd de IgE-synthese onderdrukken.

Een consistente bevinding van veel onderzoek is het gegeven dat allergieën minder frequent gezien worden bij kinderen met meerdere broers en zusters. Dit zou kunnen passen bij een beschermend effect van luchtweginfecties op jonge leeftijd, die meer worden gezien in dergelijke gezinnen. In dit kader past ook de waarneming dat kinderen die opgroeien in een agrarisch milieu, minder kans maken op het ontwikkelen van allergieën. Een gedachte is dat blootstelling aan endotoxinen uit bacteriële micro-organismen op jonge leeftijd mogelijk van invloed is op de allergische 'carrière'. Onderzoek onder circa 34.000 Amerikanen laat zien dat allergie en astma minder vaak voorkomen bij personen die seropositief zijn voor hepatitis A.

Het idee dat een verminderde infectiedruk ten grondslag ligt aan de veranderingen in de prevalentie van allergie en allergische aandoeningen wordt ook wel de hygiënehypothese genoemd. In

gebieden waar parasitaire infecties (met name schistosomiasis) endemisch voorkomen, wordt minder vaak allergie gezien. Dit lijkt in tegenspraak te zijn met de hygiënehypothese. De afgelopen jaren is de hygiënehypothese bijgesteld. Het blijkt dat parasieten het immuunsysteem stimuleren tot de aanmaak van ontstekingsremmende cytokinen, waardoor de allergische reactie klinisch minder goed tot expressie komt. De huidige gedachte is dat geringe infectiedruk in de westerse wereld leidt tot een disregulatie in het immuunsysteem, waardoor niet alleen de prevalentie van allergische aandoeningen maar ook die van auto-immuunziekten toeneemt. Daarentegen zorgt een milieu met forse blootstelling aan pathogene micro-organismen, zoals in de derde wereld, voor een immunologisch netwerk van lymfocyten, waardoor allergische ziekten en auto-immuunziekten worden geremd. Er zijn overigens aanwijzingen dat de prevalentie van allergische aandoeningen zich stabiliseert.

1.2.2 Financiële en maatschappelijke gevolgen

De socio-economische impact van IgE-gemedieerde allergieën is groot. De jaarlijkse kosten van astma in Europa worden geschat op 17,7 miljard euro. In de Verenigde Staten bedragen de jaarlijkse kosten aan rinitis en astma 11 respectievelijk 18 miljard dollar. Recente Engelse cijfers komen op 1 miljard pond per jaar voor allergische aandoeningen. Het gaat hier om de directe NHS-kosten. Nederlandse cijfers zijn beperkt voorhanden. Directe medische kosten van astma werden in 2001 geschat op 141 miljoen euro.

Allergische aandoeningen leiden tot beperkingen in kwaliteit van leven, beperkingen op school en werk in de vorm van ziekteverzuim en vermindering van (leer)prestaties. Nederlands onderzoek heeft aangetoond dat pollinose een ongunstige invloed heeft op leerprestaties van jonge kinderen met allergische rinitis in vergelijking met gezonde controlepersonen. Het bleek dat medicamenteuze behandeling ten dele een gunstig effect had. Allergische rinitis kan een direct effect hebben op de leerprestaties, indirect kunnen gebrek aan

slaap en secundaire vermoeidheid overdag bijdragen aan deze problemen. Volgens een Nederlandse studie bedroeg het schoolverzuim 37% bij kinderen met luchtwegaandoeningen tegenover 16% bij gezonde kinderen. Bij 22% van de kinderen met een klachtenpatroon passend bij astma, was het ziekteverzuim een direct gevolg van de luchtwegklachten.

Op volwassen leeftijd kan astma leiden tot ziekteverzuim en productiviteitsverlies. Rinitis heeft vooral verlies van werkproductiviteit tot gevolg.

1.2.3 Tot slot

Uit het voorgaande valt op te maken dat allergische aandoeningen niet alleen veelvuldig voorkomen, maar – meer dan wel eens wordt gedacht – een niet te onderschatten invloed hebben op het dagelijkse functioneren van patiënten. De manifestaties van allergie beperken zich veelal niet tot één orgaansysteem. Rinitispatiënten zullen beperkt zijn in hun kwaliteit van leven. Wanneer zij ook astma of eczeem hebben, zullen deze patiënten nog verder beperkt worden. Zowel de pathofysiologische mechanismen als de klinische manifestaties van allergie omvatten derhalve de kenmerken van een systeemaandoening. Vanuit die optiek gezien is de huisarts bij uitstek de persoon die overzicht kan houden over het spectrum van allergische problematiek. Dat overzicht vergt een gedegen kennis van immunologische achtergronden, karakterisatie van ziekten en van de diagnostische en therapeutische benadering.

Allergologie is een vakgebied dat snel verandert. Ontwikkelingen op het gebied van de moleculaire allergologie hebben geleid tot verbeteringen in de allergologische diagnostiek, met name bij patiënten met een voedselallergie. De komende jaren zijn belangrijke nieuwe ontwikkelingen te verwachten op zowel diagnostisch als therapeutisch gebied.

Allergische reacties

E.F. Knol

2.1 Inleiding

Allergische reacties zijn overgevoelheidsreacties met een immunologische etiologie, die zich hierdoor onderscheiden van de zogeheten ‘intoleranties’. Zo is het mogelijk om op verschillende manieren overgevoelig te worden voor koemelk: als de klinische problemen ontstaan door immunologische, IgE-gemedieerde, mechanismen, spreken we van koemelkallergie; als de overgevoeligheid daarentegen gebaseerd is op het onvermogen om lactose af te breken ten gevolge van lactasedeficiëntie, wordt de aandoening als ‘koemelkintolerantie’ aangeduid.

Op basis van de te onderscheiden immunologische mechanismen werden de overgevoelheidsreacties door Gell en Coombs (1963) onderverdeeld in vier typen (■ tabel 2.1).

In het geval van een allergische aandoening is derhalve sprake van een immunologische factor (een antistof en/of een lymfocyt) die het antigeen (dat in deze context het allergeen wordt genoemd) herkent. Deze herkenning resulteert uiteindelijk in een inflammatoire reactie. Er zijn drie verschillende groepen antigenen betrokken bij de overgevoelheidsreacties: infectieuze agentia, lichaamseigen antigenen en omgevingsantigenen. Bij type I en type IV zijn vooral de, ongevaarlijke, omgevingsantigenen betrokken.

Kenmerkend voor een immunologische reactie is het adaptieve karakter van de respons: in het algemeen is herhaalde blootstelling nodig voordat een reactie waarneembaar is. Deze presymp-

■ **Tabel 2.1** Overgevoelighedsreacties volgens Gell en Coombs

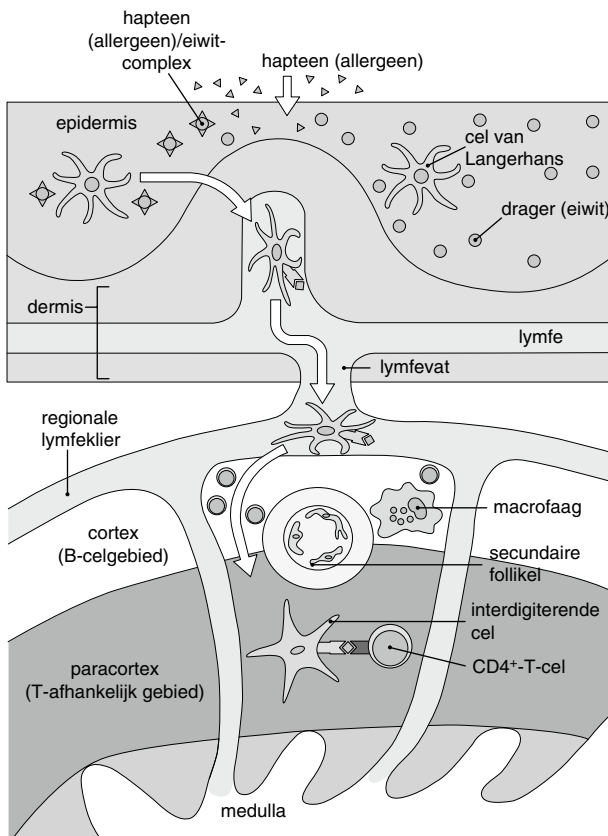
Type I	als regel IgE-gemedieerd (bijvoorbeeld hooikoorts)
Type II	cytotoxische overgevoeligheid
Type III	klinische aandoeningen ten gevolge van immuuncomplexen, zoals bij allergische alveolitis
Type IV	celgemedieerde, antistof-onafhankelijke overgevoeligheid van het 'vertraagde type'

tomatische fase wordt de sensibilisatiefase genoemd. Bij herhaald contact verandert vaak de aard van de reactie. Meestal wordt de reactie ernstiger en breidt deze zich uit naar andere plaatsen in het lichaam. Bij voortdurende blootstelling kan de klinische reactiviteit verminderen; van dit laatste fenomeen wordt gebruikgemaakt bij allergeenspecifieke immunotherapie.

De uitzondering op de regel dat voorafgaand contact tussen het immuunsysteem en het allergeen nodig is voordat allergische verschijnselen kunnen optreden, wordt gevormd door de kruisreagerende allergenen (► par. 2.2). Over het algemeen worden de type-I- en type-IV-overgevoelighedsreacties als allergie benoemd. Hoewel ook de type-II- en type-III-overgevoelighedsreacties kunnen leiden tot bijvoorbeeld allergische alveolitis, zijn type II en type III meer gerelateerd aan andere immunologische overgevoelighedsreacties, zoals resusincompatibiliteit, ziekte van Graves of reumatoïde artritis. Type I en type IV zullen in dit hoofdstuk in meer detail worden besproken.

2.1.1 Type-I- en type-IV-allergie

De sensibilisatiefase van contactovergevoeligheid staat afgebeeld in ■ figuur 2.1. Het haptreen (allergeen) vormt een haptreen-dragercomplex



■ **Figuur 2.1** De sensibilisatiefase van contactovergevoeligheid. Bron: Roitt et al., 2000.

in de epidermis. Cellen van Langerhans nemen het antigeen op en migreren via efferente lymfevaten naar het paracorticale gebied van de regionale lymfeklieren, waar ze als interdigiterende cellen het antigeen presenteren aan $CD4^+$ -T-cellen.

De immunologische component kan beperkt zijn tot T-lymfocyten. Dit is het geval bij de allergie van het vertraagde type (type-IV-allergie). De meest voorkomende vorm van dit type allergie is contactallergie, een allergische reactie die optreedt na contact via de huid. Omdat de intacte huid een efficiënte barrière is met een lipofiel karakter, zijn de allergenen meestal laagmoleculaire, vetoplosbare substanties met chemische reactiviteit ten opzichte van eiwitten. Na penetratie van de huid reageert het allergeen met een eiwit, waarna het door een antigeenpresenterende cel (de Langerhanscel in de huid) aan een T-cel kan worden aangeboden. Voordat een allergische reactie waarneembaar is, moeten de antigeenreactieve T-cellen prolifereren en differentiëren. Het differentiatieproces van de precursorhelpercellen (T_H0 -cellen) leidt tot T-cellen met een verlaagde prikkeldempel, een ander migratiepatroon en een ander cytokineproductieprofiel (type-1-helpercel, T_H1). De ontstekingsreactie komt tot stand via door deze T_H1 -cel uitgescheiden cytokinen (eiwitten met signaalfuncties die een belangrijke rol spelen bij de onderlinge communicatie van cellen), onder meer gamma-interferon. Deze mediators activeren andere cellen, in het bijzonder endotheelcellen en monocyten/macrofagen.

De allergie van het onmiddellijke type (type-I-allergie) vereist ook activatie van T-cellen, maar in dit geval leidt de activatie van de T_H0 -cellen niet tot een differentiatie tot T_H1 -cellen, maar tot T_H2 -cellen. Dit type T-cellen heeft ten minste twee belangrijke functies in relatie tot de allergische reactie. T_H2 -cellen hebben een rol bij de activatie van B-cellen, deels vanwege de cytokinen (interleukines; IL) die de T_H2 -cellen uitscheiden (IL-4, IL-5, IL-13) en deels vanwege de costimulatoire moleculen die zij op hun oppervlak tot expressie brengen. Beide aspecten zijn essentieel om de B-cel te laten uitrijpen tot een IgE-producerende plasmacel. Naast deze rol bij de sturing van de differentiatie van B-cellen hebben T_H2 -cellen

een rol als ontstekingscel. Influx van deze T_H2 -cellen in de weefsels is een belangrijke factor bij de chronische fase van de allergische ontsteking. Wanneer bijvoorbeeld de allergische reactie zich in de slijmvliezen van de luchtwegen afspeelt, wordt de T_H2 -cel daarnaar toe aangetrokken.

Allergeenspecifieke activatie van T-cellen vereist antigeenpresentatie. In de perifere weefsels is dit proces minder efficiënt dan in de lymfoïde organen. De efficiëntie van dit proces kan worden verhoogd door IgE-antistoffen, via IgE-receptoren op de antigeen presenterende cel. Er zijn inmiddels sterke aanwijzingen dat interferentie met dit proces (IgE-gefaciliteerde antigeenpresentatie) een van de manieren is waarop allergeenspecifieke immunotherapie tot vermindering van klachten leidt. De met dit type allergische reacties samengaande eosinofilie wordt vooral veroorzaakt door het T_H2 -product IL-5, dat een eosinofiel specifieke groeifactor is.

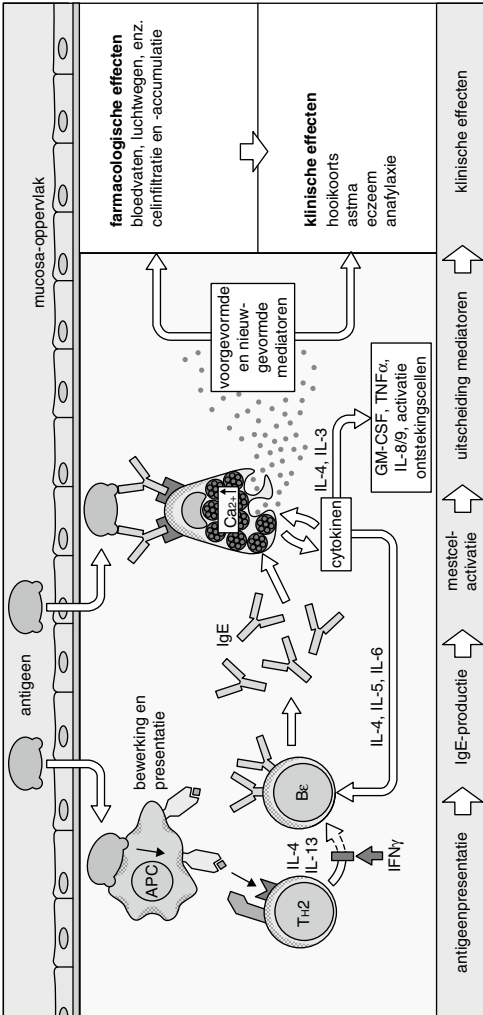
T-cellen spelen dus ook een rol bij type-I-allergie, maar de cruciale factor is de allergeenspecifieke IgE-antistof. Zoals alle antistoffen worden IgE-antistoffen geproduceerd door tot plasmacellen gedifferentieerde B-cellen. Voor de ontwikkeling van B-cellen tot dergelijke IgE-producerende plasmacellen zijn relatief grote hoeveelheden IL-4 en IL-13 nodig. Er bestaan nog niet geïdentificeerde erfelijke factoren die ervoor zorgen dat bij sommige mensen een dergelijke reactie eerder op gang komt. De aanwezigheid van dergelijke factoren wordt een 'atopische constitutie' genoemd. Deze aanleg vergroot het risico van een IgE-immuunrespons tegen allergenen in voedsel en in de ingeademde lucht, in het bijzonder stuifmeel, mijten en allergenen van huisdieren. Personen met een atopische constitutie maken dus meer IgE, maar ook bij hen gaat het om kleine hoeveelheden. De totale hoeveelheid IgE per ml plasma is bij hen meestal minder dan $1/10.000^{ste}$ van de hoeveelheid IgG. Allergische klachten kunnen worden veroorzaakt door 1 ng/ml IgE-antistof.

De belangrijke effectorcellen in de allergische reacties zijn mestcellen en basofiele granulocyten. Deze cellen onderscheiden zich door het hebben van hoogavide receptoren voor het Fc-gedeelte van IgE. Tevens hebben deze effectorcellen de potente ontstekingsmedia-

tor histamine opgeslagen in cytosolische granula. Mestcellen bevinden zich voornamelijk op de plekken in ons lichaam waar contact met de omgeving is, zoals de luchtwegen, huid en de darmen, terwijl basofiele granulocyten zich in het bloed bevinden en migreren naar allergische ontstekingshaarden.

Dat IgE-antistoffen in een zo'n lage concentratie werkzaam zijn, komt door een krachtig versterkingsmechanisme: de mestcel en basofiel, die een hoogavide (sterk bindende) IgE-receptor op het oppervlak dragen. Binding van IgE aan deze receptor heeft nog geen merkbaar effect. Wanneer minimaal twee IgE-antistoffen op het celoppervlak aan eenzelfde allergeen molecuul binden, worden de IgE-receptoren in elkaars buurt gebracht. Nadat dit voor ongeveer honderd IgE-receptoren per cel heeft plaatsgevonden, leidt dit tot een stimulatie van specifieke activeringssignalen in de cel, wat weer leidt tot het uitstoten van de histaminebevattende granula, maar ook tot de synthese en excretie van lipide mediators, zoals leukotriënen C en D. Daarnaast hebben de mestcellen ook het potente pro-inflammatoir cytokine tumornecrosefactor (TNF) opgeslagen in de granula, dat de ontstekingsreactie versterkt. Deze mediators worden binnen 10 minuten na binding van het allergeen uitgestoten en dit leidt tot de zogenaamde vroege allergische reactie. Na ongeveer een half uur nemen de klinische reacties af, maar na zo'n 4-8 uur kan een zogenaamde late allergische reactie ontstaan. Dit is het indirecte gevolg van de vroege mestcelreacties, die lokaal de infiltratie van diverse leukocyten (eosinofiele en basofiele granulocyten, T-lymfocyten en macrofagen) hebben geïnitieerd.

Onschadelijke omgevingsantigenen (allergenen) komen binnen via slijmvliezen en worden opgenomen door antigeen presenterende cellen (APC's), die ze bewerken en presenteren aan TH-cellen. T_H2-cellen scheiden cytokinen uit die B-celproliferatie induceren en een allergeenspecifieke IgE-respons veroorzaken. IgE bindt via Fc-receptoren (FcεRI) aan mestcellen, waardoor deze gesensibiliseerd worden. Wanneer de gesensibiliseerde mestcel vervolgens in contact komt met allergeen, wordt het oppervlakgebonden IgE gecross-linkt, wat door een toename van het intracellulaire Ca²⁺ leidt tot afgifte van



■ **Figuur 2.2** Inductie- en effectormechanismen bij type I-allergie. Bron: Roitt et al., 2000.

voorgevormde mediators, zoals leukotriënen en prostaglandinen. Deze autoïden veroorzaken de klinische symptomen van allergie.

Cytokinen komen ook vrij bij degranulatie van mastcellen en verhogen de ontstekings- en IgE-respons (■ figuur 2.2).

2.2 Kruisallergie

IgE, opgewekt tegen een allergeen, kan soms reageren met een ander allergeen door de aanwezigheid van immunologisch overeenkomstige structuren. Er is dan sprake van IgE-kruisreactiviteit. Een groot aantal IgE-kruisreacties is inmiddels in kaart gebracht. Algemeen bekend zijn de kruisreacties tussen verwante plantaardige voedingsmiddelen, zoals soja en pinda (beide peulvruchten). Ook tussen inhalatieallergenen en voedingsmiddelen kan IgE-kruisreactiviteit optreden, met als voorbeelden berkenpollen-appel, huisstofmijt-kakkerlak-garnaal, latex-banaan/avocado. In een aantal gevallen kan dat ernstige klinische consequenties hebben.

De kruisreactieve reacties zijn gekenmerkt door een aantal groepen: pathogenesis-related class 10 (PR-10) homologen, profilines, taumatine, 2S-albumines, Cross-reactive Carbohydrate Determinants (CCD) en Lipid Transfer Protein (LTP). In ■ tabel 2.2 staat een overzicht van de kruisreagerende allergeengroepen.

De zeer 'breed' optredende IgE-kruisreactie tussen pollens, plantaardige voedingsmiddelen, schaal- en schelpdieren en insectengiften die gebaseerd is op fucose- en/of xylosehoudende suikergroepen (de CCD's), lijken weinig of niet klinisch relevant. Ook de profilines, die vooral in plantaardige bronnen aanwezig zijn, lijken klinisch minder relevant. Daarentegen zijn LTP, taumatine en 2S-albumines klinisch belangrijke kruisreagerende allergenen, die aanleiding kunnen geven tot ernstige reacties. Opvallend is hun resistentie voor pepsine, waardoor zij de darm in intacte vorm kunnen bereiken. De PR-10 eiwitten, ook wel Bet v 1 homologen genoemd, zijn aanwezig in vele verschillende plantaardige bronnen, zoals berkenpollen, hazelnoot, appel, pinda, soya, kiwi, wortel en selderie. Deze eiwitten bin-

■ Tabel 2.2 Kruisreagerende allergeengroepen

Kruisreagerende allergenen	Klinische relevantie
suikergroepen, aanwezig op plantaardige eiwitten, op eiwitten in insectengiften en ongewervelde diersoorten (CCD's)	laag
profiline in plantaardige extracten	vooral nog niet eenduidig
Bet v 1 (berkenpollen) gerelateerde eiwitten in vruchten (Rosaceae) PR-10	aanwezig
pepsineresistente plantaardige eiwitten (LTP, 2S-albumine)	hoog

den sterk IgE en zijn klinisch relevant. PR-10 eiwitten zijn echter zeer instabiel en zijn daarom gerelateerd met relatief milde, lokale reacties.

2.3 Diagnostische mogelijkheden

In theorie is het mogelijk om voor de diagnostiek van type-IV-allergie onderzoek te doen naar allergeenspecifieke T-cellen. Hierbij wordt gebruikgemaakt van perifere bloedcellen in in-vitro-celkweeksystemen, waarbij allergeengeïnduceerde celproliferatie en/of cytokineproductie wordt gemeten. In de toekomst zal het wellicht mogelijk zijn om ook zonder het kweken van de cellen allergeenreactieve T-cellen aan te tonen, bijvoorbeeld door middel van immunofluorescentie. Op dit moment berust de diagnostiek in de praktijk uitsluitend op de epicutane huidtest (zie ► par. 9.4.2).

Voor type-I-allergie zijn de diagnostische mogelijkheden aanzienlijk beter. Huidtesten (en eventueel andere allergeenprovocatietesten, bijvoorbeeld orale of conjunctivale provocatie) zijn belangrijke onderzoeksmogelijkheden. Het beschikbaar komen van meer potente en beter gestandaardiseerde allergeenpreparaten heeft hier-