



Federatie  
**Medisch  
Specialisten**

---

# Immunotherapie voor patiënten met allergische rhinoconjunctivitis (AR) met of zonder astma

# Inhoudsopgave

|   |    |
|---|----|
| Immunotherapie voor patiënten met allergische rhinoconjunctivitis (AR) met of zonder astma    | 1  |
| Inhoudsopgave   | 2  |
| Startpagina - Allergeen immunotherapie (AIT)  | 3  |
| Therapie en contra-indicaties bij AIT   | 4  |
| Behandeling met meerdere allergenen bij AIT   | 5  |
| Combinatie van diverse immunotherapieën bij AIT   | 10 |
| Interval tabletten bij AIT  | 15 |
| Indicaties voor het gecombineerd geven van antihistaminica samen met allergeen immunotherapie | 20 |
| Subcutane immunotherapie bij kinderen   | 24 |
| Conservatief of cluster bij AIT   | 30 |
| SCIT en SLIT therapie bij AIT   | 35 |
| Duur van allergeen immunotherapie bij AIT   | 51 |
| Contra-indicaties en risicofactoren bij AIT   | 56 |
| Tussentijds staken bij AIT  | 62 |
| Allergie immunotherapie en astma  | 71 |
| Astma criteria bij kinderen en volwassenen  | 72 |
| Astmacontroles bij kinderen en volwassenen tijdens allergeen immunotherapie                   | 77 |
| Verwijzing naar longarts of kinderarts voorafgaand aan AIT                                    | 80 |
| Voorwaarden bij AIT   | 83 |
| Voorwaarden zorgverleners bij AIT   | 84 |
| Voorwaarden setting bij AIT   | 89 |
| Kennis huisartsen en specialisten bij AIT   | 95 |
| Verwijzen patiënten bij AIT   | 99 |

## Startpagina - Allergeen immunotherapie (AIT)

### Waar gaat deze richtlijn over?

- Module 1: Therapie en contra-indicaties

De aanbevelingen hebben betrekking op behandelopties en toedieningswijze, het combineren van behandelingen en de behandeling van verschillende soorten allergie (seizoensgebonden en niet-seizoensgebonden bijvoorbeeld). Daarnaast worden er aanbevelingen gedaan over wanneer te starten en te stoppen met de therapie, alsmede wat de indicaties en (absolute) contra-indicaties zijn.

- Module 2: Allergie immunotherapie en astma

De aanbevelingen hebben betrekking op aandachtspunten bij het behandelen en indiceren van patiënten met astma.

- Module 3: Voorwaarden

De aanbevelingen hebben betrekking op voorwaarden voor behandelaren en setting maar ook het vergroten van de kennis over allergie immunotherapie onder behandelaren.

### Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is geschreven voor alle leden van de beroepsgroepen die betrokken zijn bij tweede- of derdelijns zorg voor volwassenen en kinderen met of zonder astma die behandeld worden met allergeen immunotherapie voor inhalatie allergie van de bovenste luchtwegen. Dit zijn bijvoorbeeld internist-allergologen, kinderartsen, KNO-artsen, longartsen en dermatologen. Voor de eerste lijn wordt verwezen naar de NHG-Standaard 'Allergische en niet-allergische rhinitis'. Daarnaast is deze richtlijn ook van grote waarde voor de patiënten, in deze richtlijn vertegenwoordigd door de Vereniging van Allergie Patiënten (VAP).

### Voor patiënten

Links naar thuisarts zijn nog niet beschikbaar.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld : 06-06-2021

Laatst geautoriseerd : 06-06-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Therapie en contra-indicaties bij AIT

Deze module is onderverdeeld in tien submodules:

- 1.1 Behandeling met meerdere allergenen
- 1.2 Combinatie van diverse immunotherapieën
- 1.3 Interval tabletten
- 1.4 Indicaties voor het gecombineerd geven van antihistaminica samen met allergeen immunotherapie
- 1.5 Subcutane immunotherapie bij kinderen
- 1.6 Conservatief of cluster
- 1.7 SCIT en SLIT therapie
- 1.8 Duur van allergeen immunotherapie
- 1.9 Contra-indicaties en risicofactoren
- 1.10 Tussentijds staken

### Verantwoording

Laatst beoordeeld : 06-06-2021

Laatst geautoriseerd : 06-06-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

# Behandeling met meerdere allergenen bij AIT

## Uitgangsvraag

Hoeveel allergenen mogen tegelijkertijd gegeven worden bij volwassenen of kinderen die behandeld worden met allergeen immunotherapie?

## Aanbeveling

### Dominant klinisch mono-allergeen

Behandel multi-allergische patiënten die mono-allergisch zijn, met AIT voor het dominante allergeen.

### Homologe en klinisch relevante allergenen

Start AIT behandeling bij multi-allergische patiënten die poli-allergisch zijn voor taxonomisch gerelateerde homologe allergenen ófwel met een enkelvoudig allergeen (zoals berkenpollen) óf met een mengsel van homologe allergenen van die biologische familie dat alle belangrijke allergenen omvat (zoals hazelaar, els en berkpollen).

### Niet homologe allergenen

Start bij patiënten die multi-allergisch zijn voor non-homologe allergenen (zoals pollen en huisstofmijt) AIT met ofwel het allergeen verantwoordelijk voor de meeste AR klachten (het dominante allergeen) of separaat met de twee of drie klinisch meest belangrijke allergenen (zoals berkpollen, graspollen en huisstofmijt).

Deze methode dient praktisch goed uitvoerbaar te zijn. Overweeg gezien het mogelijke risico van eosinofiele oesofagitis bij het gebruik van orale therapie, om maximaal twee allergenen tegelijk te nemen en eventueel na afloop hiervan de 3e kuur te starten. Gezien het gebruikersgemak is dit geen zware belasting voor de patiënt en wellicht kunnen bijwerkingen dan voorkomen worden.

## Overwegingen

### Kwaliteit van bewijs

Ten aanzien van de kwaliteit van het bewijs voor deze uitgangsvraag varieert de level of evidence van graad I tot en met graad II. De graad voor aanbeveling varieert van graad A tot graad C. De eerste conclusie is gebaseerd op RCT's met lage risk of bias en expert review van de EAACI taskforce van RCT data. De andere twee conclusies zijn gebaseerd op expert review van de EAACI taskforce van RCT data.

### Balans gewenste en ongewenste effecten

Gewenste effecten: behandeling van de patiënt met de juiste allergenen geeft de grootste kans op effectiviteit. Minder vaak hoeven komen als direct de juiste aantal klinisch relevante allergenen wordt geprikt. Minder artsbezoek en daardoor ook minder kosten.

Ongewenste effecten: bij SCIT wordt het geven van meerdere allergenen wel een zwaardere belasting ervaren omdat meerdere allergenen worden toegediend, en er mogelijk meer bijwerkingen en algemene malaise bestaat de dagen volgend op de injecties. Dit is echter een ervaringsfeit van de werkgroepleden en nooit bevestigd met wetenschappelijk onderzoek. Het optreden van bijwerkingen is vooral gerelateerd aan het type patiënt, de ernst van de allergie waarvoor immunotherapie wordt gegeven en het aanwezig zijn van co morbiditeit.

### Waarden en voorkeuren van patiënten en zorgverleners

Ten voordele van de gewenste effecten, wanneer het goed verdragen wordt door de patiënt is een combinatie van meerdere allergenen te overwegen.

-  
Voor de behandeling van multi-allergische patiënten met sensibilisatie voor niet-homologe allergenen wordt in Nederland afgeweken van de EAACI richtlijn op basis van Nederlandse praktijkervaringen. Er worden maximaal drie allergenen gegeven, met telkens tussenpozen van 30 minuten. Op basis van expert opinie binnen de Nederlandse werkgroep is er geen bewijs dat het toedienen van drie allergenen onveilig is dan toediening van slechts twee allergenen.

### Haalbaarheid en aanvaardbaarheid

#### *Injectiekuur*

Bij de injectiekuur is de methodiek van meerdere allergenen toedienen per visite zeker haalbaar en aanvaardbaar. In Nederland worden zelfs drie verschillende allergenen gespoten als deze allergenen voor de patiënt de meeste AR klachten veroorzaken. Het meest zien we dan behandeling met boompollen, graspollen en huisstofmijt.

Het is de mening van de werkgroepleden dat deze methode goed praktisch uitvoerbaar is en niet leidt tot meer bijwerkingen voor de patiënt.

#### *Smelttabletten in Nederland*

Als deze richtlijn uitkomt zijn er drie effectieve behandelingen beschikbaar met de zogenaamde smelttablet, namelijk de graspollen, boompollen en huisstofmijt. Gezien het gebruikersgemak (1<sup>e</sup> tablet bij de arts innemen met 30 minuten wachttijd, vervolgens dagelijks thuis innemen), hoeft deze behandeling niet in één keer opgestart te worden. Er zijn studies gedaan waarin wordt gekeken naar de veiligheid van het innemen van twee smelttabletten kort op elkaar en daarin worden niet meer bijwerkingen gezien (10, 11).

Gezien het mogelijke risico van eosinofiele oesofagitis (pathofysiologisch en enkele case reports beschreven) bij het gebruik van deze orale therapie, adviseert de werkgroep om maximaal twee allergenen tegelijk te nemen, en eventueel na afloop hiervan de derde allergen te starten. Gezien het gebruikersgemak is dit geen zware belasting voor de patiënt en wellicht kunnen bijwerkingen dan voorkomen worden.

### Praktische toepasbaarheid van deze indicaties

De werkgroep is van mening dat het stellen van de indicatie om meerdere allergenen tegelijk toe te dienen (zowel via injecties als via smelttabletten) voorbehouden is aan specialisten die ervaring hebben met het geven van allergen immunotherapie en kunnen voldoen aan de voorwaarden voor zorgverleners zoals beschreven in de module 'Voorwaarden zorgverleners' van deze richtlijn.

### Kosten

Hier is geen onderzoek naar gedaan.

## **Onderbouwing**

## **Achtergrond**

Voor de patiënt is dit zeer relevante informatie aangezien het gaat om een intensieve behandeling, die vele jaren duurt, veel kost (ieder geval de eigen bijdrage jaarlijks) en mogelijk bijwerkingen heeft. Het is daarom essentieel om de goede allergenen (zowel wat betreft soort als wat betreft aantal) te kiezen zodat de behandeling de meeste kans van slagen heeft met -voor de patiënt- zo min mogelijk belasting.

Deze aanbevelingen gaan over de subcutane vorm van immunotherapie (SCIT). Tegenwoordig bestaan er effectieve smelttabletten, voor graspollen, huisstofmijten en ook boompollen (SLIT). Er zijn nog geen aanbevelingen hoe met deze tabletten om te gaan, met name over het innemen van meerdere allergenen tegelijk en de manier waarop. Tevens komt dit aspect terug in de Kennislacunes.

Patiënten zijn vaak gesensibiliseerd voor meer dan één allergeen. Er is dan sprake van multi-sensibilisatie. Klachten kunnen het gehele jaar door aanwezig zijn of soms beperkt zijn tot bepaalde seizoenen. Sensibilisatie onderzoek laat dan vaak meerdere positieve testen zien voor bijvoorbeeld graspollen, boompollen en huisstofmijt. Hierbij is het van belang om onderscheid te maken tussen sensibilisatie (het hebben van IgE antistoffen gericht tegen allergenen) en klinisch relevante allergie (het hebben van klachten passend bij allergie van allergische rhinitis en/of astma tijdens blootstelling aan dat betreffende allergeen en ondersteund door sensibilisatie, zoals verwacht o.b.v. de anamnese). Toch kunnen sommige patiënten profiteren van immunotherapie met meerdere allergenen. Het is echter onduidelijk met hoeveel allergenen tegelijkertijd behandeld kan worden.

## Conclusies

|   |  |
|---|--|
| <p>Evidence level I<br/>Graad A</p>   | <p><u>Dominant klinisch mono-allergeen</u><br/>Multi-gesensibiliseerde patiënten met een dominant klinisch mono-allergeen wordt aanbevolen AIT voor dat allergeen te krijgen dat de meeste AR klachten veroorzaakt</p> <p><i>Ref. EAACI guidelines on allergen Immunotherapy, 2017</i></p>   |
| <p>Conclusie gebaseerd op RCT's met lage risk of bias en Expert Review van de EAACI taskforce van RCT data.</p> |  |
| <p>Evidence level II<br/>Graad B</p>  | <p><u>Homologe en klinisch relevante allergenen</u><br/>Is er sprake van multi-sensibilisatie voor homologe (biologisch gerelateerde) allergenen (zoals twee boompollen allergenen), dan is AIT met een enkelvoudig allergeen of een mengsel van twee homologe allergenen te overwegen</p> <p><i>Ref. EAACI guidelines on Allergen Immunotherapy, 2017</i></p> |
| <p>Conclusie gebaseerd op expert review van de EAACI taskforce van RCT data</p>                                 |  |

|   |   |
|---|---|
| <p>Evidence level II<br/>Graad C</p>  | <p><u>Niet homologe allergenen</u><br/>Voor multi-allergische patiënten, met klachten van niet homologe allergenen, wordt geadviseerd aparte AIT preparaten voor één of twee klinisch relevante allergenen te geven, met telkens 30 tot 60 minuten tussen de allergeentoedieningen op verschillende plaatsen van het lichaam.<br/><br/><i>Ref. EAACI guidelines on Allergen Immunotherapy, 2017</i></p> |
| <p>Conclusie gebaseerd op expert review van de EAACI taskforce van RCT data</p> |   |

## Samenvatting literatuur

Bij mono-allergische patiënten worden de meeste klachten door één allergeen veroorzaakt. Multi-allergische patiënten hebben klachten met overlappende blootstelling aan verschillende allergenen. Uit epidemiologische studies blijkt dat de meeste allergische rhinitis-patiënten multi-allergisch zijn. Aan de hand van anamnese en sensibilisatieonderzoek kan worden bepaald of een patiënt mono- of multi-allergisch is. Bij patiënten waarbij de allergische klachten voornamelijk door één allergeen worden veroorzaakt, wordt AIT met één allergeen aanbevolen. Bij een allergie voor meerdere allergenen zoals pollen en huisstofmijten kan AIT met één allergeen of een combinatie van twee allergenen worden overwogen. Volgens de EAACI-richtlijn wordt geadviseerd aparte AIT-preparaten voor maximaal twee klinisch relevante allergenen te geven, met 30 tot 60 minuten tijd tussen de toedieningen op verschillende plaatsen van het lichaam. In Nederland wordt daar, op basis van praktijkervaringen, soms van afgeweken door een maximum van drie allergenen aan te houden met een tussenpoos van 30 minuten. Er is geen bewijs dat de toediening van drie allergenen meer risico oplevert dan van twee allergenen. De werkgroep geeft aan dat uit de praktijk blijkt dat de behandeling met drie allergenen middels een injectiekuur (SCIT) praktisch uitvoerbaar is en niet leidt tot meer bijwerkingen bij daarvoor geschikte patiënten. Bij een behandeling met smelttabletten (SLIT) bestaat mogelijk een risico op eosinofiele oesofagitis, waardoor de werkgroep aanbeveelt bij deze vorm van immunotherapie maximaal twee kuren tegelijk te starten en eventueel na afloop van deze kuur een derde te starten. De indicatie voor de toediening van meerdere allergenen is voorbehouden aan centra met ruime ervaring in de diagnostische opwerking en in het toedienen van immunotherapie.

## Zoeken en selecteren

De uitgangsvraag is gebaseerd op de EAACI richtlijn. Voor de zoekstrategie wordt daarom verwezen naar de originele EAACI richtlijn. In mei 2020 is deze zoekstrategie herhaald om te kijken of recent gepubliceerde artikelen extra geïncorporeerd konden worden. Van de extra gevonden artikelen zijn er twee full tekst beoordeeld maar beiden bleken geen relevante toevoeging op de EAACI. Deze artikelen zijn niet meegenomen in de analyse en daarom niet met GRADE beoordeeld.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 06-06-2021

Laatst geautoriseerd : 06-06-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.



## Referenties

- 1 - Miguères M, Dávila I, Frati F, Azpeitia A, Jeanpetit Y, Lhéritier-Barrand M et al. Types of sensitization to aeroallergens: definitions, prevalences and impact on the diagnosis and treatment of allergic respiratory disease. *Clin Transl Allergy* 2014;4:16.
- 2 - Nelson HS. Multiallergen Immunotherapy for Allergic Rhinitis and Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:763-769.
- 3 - Adkinson Jr NF, Eggleston PA, Eney D, Goldstein EO, Schuberth KC, Bacon JR et al. A controlled trial of immunotherapy for asthma in allergic children. *N Engl J Med* 1997;336:324-332.
- 4 - Demoly P, Passalacqua G, Pfaar O, Sastre J, Wahn U. Management of the polyallergic patient with allergy immunotherapy: a practice-based approach. *AllergyAsthma Clin Immunol* 2016;12:2.
- 5 - CSM Update: Desensitising vaccines. *Br Med J* 1986;293:948.
- 6 - Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jäger S, Montagut A et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1338-1345.
- 7 - Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:717-725.e715.
- 8 - Nelson H, Blaiss M, Nolte H, Würtz SØ, Andersen JS, Durham SR. Efficacy and safety of the SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet in mono- and polysensitized subjects. *Allergy* 2013;68:252-255.
- 9 - European Medicines Agency. Guideline on allergen products: production and quality issues. London;2008 EMEA/CHMP/BWP/304831/2007.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003333.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003333.pdf) (accessed 13th August 2017).
- 10 - Maloney J, Berman G, Gagnon R, Bernstein DI, Nelson HS, Klein-Tebbe J et al. Sequential treatment initiation with timothy grass and ragweed sublingual immunotherapy tablets followed by simultaneous treatment is well tolerated. *J Allergy Clin Immunol* 2016;4:301-309.
- 11 - Gotoh M, Okubo K, Yuta A, Ogawa Y, Nagakura H, Ueyama S et al. Safety profile and immunological response of dual sublingual immunotherapy with house dust mite tablet and Japanese cedar pollen tablet. *Allergol Int* 2020;6:104-110

## Combinatie van diverse immunotherapieën bij AIT

### Uitgangsvraag

Wat is het effect ten aanzien van (1) effectiviteit en (2) veiligheid van het gelijktijdig toepassen van twee SLIT therapieën of SLIT en SCIT therapie bij multi-gesensibiliseerde volwassenen en kinderen met allergische rhinitis met of zonder astma?

1. *Kunnen SLIT graspollen en huisstofmijt gecombineerd worden (SLIT en SLIT)?*
2. *Kunnen SLIT en SCIT gecombineerd worden (SLIT en SCIT)?*
3. *Kunnen 2 tot 3 allergenen SCIT gecombineerd worden (2 of 3 allergenen SCIT)?*

### Aanbeveling

Overweeg gelijktijdige toepassing van diverse vormen van immunotherapie (SLIT en SCIT, SCIT en SCIT, en SLIT en SLIT) bij een patiënt met meerdere inhalatieallergieën.

Waarborg hierbij voldoende expertise en de behandelvoorwaarden zoals gesteld in de module 'Voorwaarden' om poly- gesensibiliseerde patiënten correct te kunnen selecteren voor de juiste therapie en om het effect en eventuele bijwerkingen adequaat te kunnen monitoren bij het gelijktijdig toedienen van meerdere allergenen.

Maak gebruik van het aanbevolen algoritme voor het selecteren van patiënten die in aanmerking komen voor combinatietherapie.

### Overwegingen

#### Kwaliteit van bewijs

Er zijn voor deze vraag uitsluitend observationele studies zonder controlegroepen gevonden, welke vaak al langer geleden gepubliceerd zijn. Veel van de studies werken daarnaast met preparaten die niet beschikbaar zijn in Nederland en met heterogene eindpunten. Hierdoor is de kwaliteit van de body of evidence zeer laag.

#### Balans van gewenste en ongewenste effecten

Ook al is de kwaliteit van bewijs laag, in geen van de beschrijvende studies of reviews van literatuur worden ernstige bijwerkingen gemeld door het combineren van allergen immunotherapie. Al deze studies samen beschrijven minimaal tweeduizend patiënten.

#### Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de aanbeveling(en)

Allergeen immunotherapie duurt drie tot vijf jaar. Het geven van meerder injecties per polikliniekbezoek is voor de patiënt efficiënt en praktisch goed haalbaar. Ook het dagelijks innemen van een tablet onder de tong tezamen met frequente injecties in het ziekenhuis, óf het 's avonds en 's morgens innemen van een tablet onder de tong is voor de patiënt haalbaar. Vanwege de jarenlange behandeling, vraagt het volhouden van het hele behandelprogramma wel discipline en therapietrouw van de patiënt. Qua effectiviteit is SLIT t.o.v. SCIT niet verschillend, waardoor juist daardoor de voorkeur van de patiënt ook een belangrijke rol kan spelen. Het behandelplan voor AIT moet daarom bij voorkeur worden opgesteld door toepassing van shared decision making.

## Kosten en middelen

Kosteneffectiviteit is in de studies niet meegenomen.

## Onderbouwing

### Achtergrond

Poly-gesensibiliseerde patiënten met meer dan één klinisch relevante inhalatieallergie en een indicatie voor behandeling met allergeen immunotherapie voor meer dan één allergeen zouden er baat bij hebben langdurige immunotherapieën te combineren; dit in het kader van tijdsbesparing, beperken van jarenlang doktersbezoek en het eerder bereiken van tolerantie.

Immunotherapie kan in principe tegelijkertijd voor verschillende allergenen op verschillende wijzen gegeven worden. Zowel de sublinguale als de subcutane route zijn opties voor behandeling bij zowel volwassenen alsook bij kinderen. Het is nu onduidelijk of de verschillende therapieën (SLIT en SCIT) te combineren zijn. Advisering ten aanzien van het tegelijk gebruiken van de twee sublinguale therapieën worden onderzocht. Daarnaast wordt onderzocht of de sublinguale en de subcutane route tegelijk gegeven mogen worden.

### Conclusies

|                                    |   |
|------------------------------------|---|
| Kwaliteit van bewijs:<br>Zeer laag | 1.2 A Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat combineren van 2 SLIT tabletten veilig en effectief is voor kinderen en volwassenen met AR.<br><br><i>Ref Shah Hosseini et al., 2015; Calderòn et al., 2012; Ciprandi et al., 2010 (a); Ciprandi et al., 2010 (b)</i> |
| Kwaliteit van bewijs:<br>zeer laag | 1.2 B Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat combineren van SLIT en SCIT veilig en effectief is voor kinderen en volwassenen met AR.<br><br><i>Ref Shah Hosseini et al., 2015; Demoly et al., 2016</i>   |
| Kwaliteit van bewijs:<br>-         | 1.2 B Experts zijn van mening dat toepassing van SCIT met twee allergenen tegelijk veilig en effectief is voor kinderen en volwassenen met AR.<br><br><i>Ref Demoly et al., 2016</i>  |

### Samenvatting literatuur

Shah-Hosseini et al (2) beschrijft in een open twee-jaar, prospectieve, multicenter studie hoe (n = 1408) patiënten behandeld worden met SLIT graspollen. In deze studie werden tevens (n = 434) kinderen geïncludeerd. Het merendeel (n = 962) van de patiënten waren multi-allergisch. Patiënten mochten tijdens de SLIT graspollenkuur ook SCIT voor een ander allergeen krijgen, of de SLIT graspollenkuur combineren met een ander SLIT preparaat of uitsluitend symptomatische medicatie innemen. De effectiviteit van de therapie van de SLIT graspollen werd beoordeeld na één jaar door middel van evalueren van rhinoconjunctivitis klachten met

behulp van gevalideerde vragenlijsten (gecombineerde rhinoconjunctivitiscore). Er werd een reductie in rhinoconjunctivitis geobserveerd in 49.9% van de totale populatie ( $p < 0.001$ ) en 90.9% van de patiënten rapporteerden een verbetering in gezondheidstoestand. Het effect van de SLIT was identiek in mono- en poly-gesensibiliseerde patiënten die enkel graspollen SLIT kregen. In de multi-allergische groep die ook andere allergeen immunotherapie kreeg was de verbetering 47.6% indien de therapie gecombineerd werd met SCIT, versus 54.8% indien er tevens een ander SLIT gegeven werd. Bijwerkingen werden gerapporteerd in 15.3% van deelnemers van de studie, voornamelijk lokaal en mild van aard. Aangezien er geen controle groep was en geen randomisatie plaatsvond zijn verdere conclusies uit deze studie niet te trekken.

In een artikel van Pascal Demoly et al uit 2016 (3) wordt een praktische leidraad beschreven door een panel van internationale experts op het gebied van allergeen immunotherapie. Ze presenteren een algoritme voor het managen van multi-allergische patiënten. Dit artikel is een review van alle eerder gepubliceerde data aangevuld met expert opinion. Er wordt een onderscheid gemaakt tussen poly-sensibilisatie en multi-allergie. Immunotherapie (SLIT en SCIT) kan gecombineerd worden. Het is veilig en effectief om diverse allergenen simultaan te geven bij zowel kinderen als volwassenen. Daarnaast kunnen twee allergenen met SCIT of SLIT ook gecombineerd worden. Het geven van drie of meer allergenen tegelijkertijd wordt afgeraden.

De review van Calderon et al (4) beschrijft dat de meeste patiënten met allergische rhinoconjunctivitis poly-gesensibiliseerd zijn. Hij vergelijkt de Europese aanpak met de Amerikaanse behandeling van deze populatie. In Europa is het gangbaar het meeste klinisch relevante allergeen te behandelen als *single allergen* immunotherapie, in de Verenigde Staten worden veelal sensibilisaties mee behandeld. Dit maakt vergelijken in literatuur van de uitkomsten lastig. Alléén de SLIT, niet de SCIT-therapie wordt benoemd. SLIT met mono allergeen wordt hierin vergeleken met SLIT bestaande uit meerdere allergenen. Deze laatste preparaten zijn in Nederland niet beschikbaar. Tenslotte wordt in de review van Calderon (4) vermeld dat bij diverse studies waarbij verschillende allergenen toegediend worden met SCIT of met SLIT, er geen problemen met bijwerkingen en veiligheid beschreven zijn (1, 2, 8,9).

Een studie van Ciprandi et al (6) die het effect van immunotherapie evalueert bij 87 mono- versus poly-allergische volwassenen liet geen verschil zien in uitkomst tussen 59 patiënten (67.8 %) die behandeld werden met een enkel allergeen en 28 (32.2 %) patiënten die met twee allergenen behandeld werden. Het ging in dit geval om één versus twee SLIT tabletten. In deze studie werd geen placebo controle uitgevoerd. Beide groepen verbeterden aanzienlijk na twee jaar SLIT. Er was geen verschil in uitkomst (rhinitis, symptomen score of kwaliteit van leven vragenlijsten). In deze studie wordt geadviseerd multi-allergische patiënten met meerdere allergenen te behandelen.

Een publicatie uit 2010 van Ciprandi et al (7) laat het resultaat zien van één jaar behandeling met SLIT bij 51 poly-gesensibiliseerde kinderen met een gemiddelde leeftijd van 11.8 jaar. Deze kinderen hadden allergische rhinitis al dan niet gecombineerd met allergisch astma. Eén, twee of drie allergenen werden voorgeschreven aan respectievelijk 42, 4 en 3 kinderen. Er was sprake van significante reductie in oog-, nasale- en bronchiale klachten ( $p < 0.01$ ) en een daling in medicatiegebruik bij alle kinderen. Het betrof een open studie zonder controlegroep. Er werden geen systemische bijwerkingen gemeld, enkel milde lokale bijwerkingen.

## Zoeken en selecteren

Een search werd gestart naar het combineren van allergeen immunotherapie, SCIT en SLIT bij zowel poly-gesensibiliseerde volwassenen als kinderen met als uitkomst: effectiviteit en veiligheid. Waarbij gekeken is naar effect op het klachtenpatroon en of medicatiegebruik van de patiënt en het al dan niet optreden van ongewenste bijwerkingen. De zoekopdracht werd uitgevoerd in Embase, Pubmed/ Medline Ovid. De volledige zoekstrategie wordt gerapporteerd in de zoekverantwoording.

| <b>Inclusie en exclusiecriteria</b> |   |
|-------------------------------------|---|
| Type studies                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Originele studies</li> <li>• Systematische review en meta-analysis met voldoende kwaliteit</li> </ul>  |
| Type patiënten                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Poly-/multi-gesensibiliseerde volwassenen en kinderen met allergische rhinitis en immunotherapie.</li> </ul>   |
| Onderwerp                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• SLIT and SCIT combined, poly-allergy</li> <li>• Immunotherapy with single or multiple allergens</li> <li>• Safety and efficacy</li> </ul>  |
| Exclusie criteria                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Originele studies met &lt; 10 geïncludeerde patiënten</li> <li>• Artikelen gepubliceerd vóór 2008</li> <li>• Onderzoek buiten niet-westerse landen</li> <li>• Case reports</li> <li>• Brieven</li> <li>• Editorials</li> <li>• Publicaties met uitsluitend expert opinion</li> </ul> |

Er werden ondanks uitgebreide searches slechts twee artikelen gevonden welke na 2014 gepubliceerd waren. Daarom werden in tweede instantie ook eerder gepubliceerde studies meegenomen in de search en werden artikelen vanaf 2008 geïncludeerd. Deze leverde in totaal (n = 7) artikelen op. Van deze artikelen werden na full tekst beoordelen nog (n = 2) artikelen geëxcludeerd wegens gebruik van heterogene en verouderde data (n = 1) en ongelijke samples bij aanvang (n = 1).

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 06-06-2021

Laatst geautoriseerd : 06-06-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Nelson H. Multiallergen immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:763–769. doi: 10.1016/j.jaci.2008.12.013.
- 2 - Shah-Hosseini K, Mioc K, Hadler M, Karagiannis E, Mösges R. Optimum treatment strategies for polyallergic patients – analysis of a large observational trial. *Current medical research and opinion* 2015 dec volume 31, issue 12.
- 3 - Demoly P, Passalacqua G, Pfaar O, Sastre J, Wahn U. Management of the polyallergic patient with allergy immunotherapy: a practice based approach. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016 Jan 11;12:2. doi: 10.1186/s13223-015-0109-6. eCollection 2016.
- 4 - Calderón M, Cox L, Casale T, Moingeon P, Demoly P. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:929–934. doi: 10.1016/j.jaci.2011.11.019.
- 5 - Kim KW, Kim EA, Kwon BC, Kim ES, Song TW, Sohn MH et al. Comparison of allergic indices in monosensitized and polysensitized patients with childhood asthma. *J Korean Med Sci*, 21 2006;1012-1016.
- 6 - Ciprandi G, Incorvaia C, Puccinelli P, Scurati S, Masieri S, Frati F. The POLISMAIL lesson: sublingual immunotherapy may be prescribed also in polysensitized patients. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010;23:637–40. (a)
- 7 - Ciprandi G, Cadario GD, Gioacchino M, Gangemi S, Gasparini A, Isola S et al. Sublingual immunotherapy in children with allergic polysensitization. *Allergy Asthma Proc* 2010;31:227–31. (b)

## Interval tabletten bij AIT

### Uitgangsvraag

Wat is het beste interval tussen de verschillende tabletten ten aanzien van effectiviteit en veiligheid van gecombineerde sublinguale immunotherapie?

### Aanbeveling

#### *SLIT-SLIT tabletten*

Overweeg bij behandeling met twee preparaten de toediening sequentieel te starten, minimaal 2 weken na elkaar. Houdt hierbij een interval van minimaal ½ uur, bij voorkeur twee uur aan.

Adviseer de patiënt een dosis telkens voorafgaand aan de maaltijd te nemen, om de compliance te verhogen.

Multipole allergieën komen frequent voor. Voor patiënt en arts is het meest efficiënt om de behandeling voor meerdere allergenen te combineren. Theoretisch is er hierdoor een verhoogd risico op meer bijwerkingen, respectievelijk ernstigere bijwerkingen. In de praktijk en vanuit de literatuur die ook bestaat ten aanzien van subcutane immunotherapie blijkt dit mee te vallen.

### Overwegingen

#### Kwaliteit van bewijs

Voor alle aanbevelingen geldt dat er tot op heden beperkt bewijs is van lage kwaliteit. Er zijn geen placebo gecontroleerde studies gevonden gerelateerd aan een combinatie van SLIT tabletten.

#### Balans van gewenste en ongewenste effecten

Combinatie van immunotherapiepreparaten moet met voorzichtigheid worden toegepast, aangezien de dosis hierbij (meestal) wordt verdubbeld, met een theoretische kans op vaker en ernstiger bijwerkingen. Vanuit de literatuur en praktische ervaring lijkt dit over het algemeen overigens mee te vallen. Voordeel is dat er minder polibezoeken en consulten nodig zijn en de totale duur van de immunotherapie korter is bij parallelle behandeltrajecten, dan in geval van sequentiële behandeltrajecten. Voorop moet staan dat de patiënt de behandeling goed verdraagt. Indien niet dan verdient monotherapie de voorkeur en kan de behandeling indien gewenst sequentieel worden uitgevoerd. Een combinatie van deze opties is ook mogelijk, bijvoorbeeld door niet in het eerste jaar, maar pas in het tweede behandeljaar allergeen immunotherapie voor een tweede allergeen toe te voegen.

Er zijn geen studies, waarbij de immunotherapie voor meerdere sublinguale tabletten gelijktijdig werd gestart in een tweetal kortlopende studies werd geen verschil aangetoond tussen bijwerkingen tijdens de verschillende fases van sequentiële combinatietherapie met SLIT tabletten (3,4). Desalniettemin wordt bij combinatietherapie een dubbele dosis allergeen gegeven en zijn er theoretisch gezien meer bijwerkingen te verwachten.

#### Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de aanbeveling(en)

In alle gevallen dient de veiligheid van de patiënt voorop te staan en worden afgewogen of combinatie allergeen immunotherapie een geschikte optie is voor de betreffende patiënt. Dit bepaalt de aanvaardbaarheid.

Door Sturm et al. zijn verschillend do's en don'ts geformuleerd welke als leidraad kunnen dienen bij het toepassen van tabletten (1):

Do's:

- Eerste tablet onder medische supervisie
- In de eerste weken, zo nodig, frequent contact afhankelijk van hoe de therapie verdragen wordt
- Goede documentatie van bijwerkingen en de behandeling ervan
- Tablet uitspugen bij meer dan milde klachten
- Voorbehandeling met antihistaminica overwegen bij gevoelige patiënten
- Dosisreductie door tablet te halveren of in vieren te delen bij eerdere (of te verwachten) matige of ernstige bijwerkingen

Dont's:

- Tablet oplossen in water
- Tablet kauwen of doorslikken
- Voedsel dat kruisallergie kan hebben kort voor of na het aanbrengen van de tablet nuttigen (voorbeelden zijn: appel, peer, perzik, kiwi, hazelnoot, walnoot, wortel, selderij bij een boompollenallergie)
- Tablet nemen bij (slijmvlies)afwijkingen of ingrepen in de mondholte
- Tablet nemen kort na het tanden poetsen

### Kosten en middelen

Vanuit kosten oogpunt is combinatietherapie een goede optie, echter veiligheid van de patiënt moet vooropgaan.

## Onderbouwing

### Achtergrond

Sublinguale immunotherapie is sinds enkele jaren op de markt in de vorm van tabletten, aanvankelijk voor graspollen, intussen ook voor huisstofmijt en voor berkenpollen. Eerder was sublinguale immunotherapie beschikbaar in de vorm van (waterige) extracten, die van de markt verdwenen zijn vanwege onvoldoende effectiviteit. Studies naar gecombineerd gebruik van de in Nederland beschikbare preparaten ontbreken. Vanuit de dagelijkse praktijk van subcutane immunotherapie is combinatie van meerdere preparaten niet ongebruikelijk. Aangezien patiënten vaak meerdere verschillende allergieën hebben, is het de vraag of in dat geval behandeling met meerdere allergenen in de sublinguale vorm mogelijk en veilig is.

### Conclusies

|                            |  |
|----------------------------|--|
| Kwaliteit van bewijs:<br>- | Er zijn voorzichtige aanwijzingen dat er geen verschil is in bijwerkingen tussen toepassing van SLIT tabletten in verschillende tijdsintervallen bij patiënten die behandeld worden met combinatie therapie.<br><br><i>Ref Gotoh et al., 2020; Malony et al., 2016</i> |
|----------------------------|--|



## Samenvatting literatuur

Er is in de literatuur gezocht naar bewijs over het meest gunstige interval tussen de verschillende tabletten. Er zijn geen placebo gecontroleerde studies gevonden die het gunstigste interval bij een combinatie van SLIT tabletten hebben onderzocht. Het best beschikbare bewijs is daarom geanalyseerd.

Sturm et al. (2019) betreft een consensus paper ten aanzien van allergeen specifieke immunotherapie in Duitsland, Oostenrijk en Zwitserland, naar aanleiding van een meeting gesponsord door ALK. Het bevat een klein paragraaf over combinatietherapie. De adviezen die worden gegeven zijn als volgt: gezien het hoge percentage bijwerkingen bij SLIT (>50%) is het belangrijk dit met patiënten te bespreken. Het is een optie om de bijwerkingen te behandelen met antihistaminica minimaal één uur voor toediening van de SLIT. Er wordt een waarschuwing gegeven voor een mogelijk verhoogde kans op eosinofiele oesofagitis. Het bevat tevens nuttige do's and don'ts maar gaat niet in op de meest gunstige interval tussen tabletten.

Gotoh et al. (2019) betreft een studie uit Japan met patiënten van 6 tot 57 jaar. De eerst vier weken wordt SLIT tablet huisstofmijt gegeven (in vergelijking met Acarizax de halve dosis) en vervolgens een combinatietherapie met een SLIT tablet van Japanse cederpollen. Deze worden binnen 5 minuten na elkaar gegeven. De bijwerkingen bleken meestal mild en er is geen verschil tussen de periode van monotherapie vs. de periode van combinatietherapie.

Maloney et al. (2016) betreft een studie uit Canada met patiënten van 18 tot 65 jaar. Er wordt gestart met twee weken een SLIT tablet met timotheegrasspollen, gevolgd door twee weken combinatietherapie: SLIT tablet met timotheegrasspollen, met na een interval van twaalf uur SLIT tablet met ambrosiapollen, gevolgd door twee weken combinatietherapie met een interval van vijf minuten. Er bleek geen verschil in het percentage lokale bijwerkingen tussen de behandelperioden.

Er is geen bewijs gevonden over de relatie tussen het interval en de effectiviteit. Nu meerdere sublinguale immunotherapie-preparaten beschikbaar komen, is deze kwestie wel van belang. Deze kwestie wordt tevens beschreven in de Kennislacunes.

## Zoeken en selecteren

Een systematische search is gedaan in Pubmed en Embase.

| <b>Inclusie en exclusie criteria</b> |  |
|--------------------------------------|--|
| Type studies                         | <ul style="list-style-type: none"><li>• Originele studies</li><li>• Systematische review en meta-analyse met voldoende kwaliteit</li></ul>   |
| Type patiënten                       | <ul style="list-style-type: none"><li>• Patiënten behandeld met een combinatie van twee of meer sublinguale immunotherapie (SLIT) preparaten voor huisstofmijt- en/of gras- en/of -boompollenallergie</li></ul>  |
| Onderwerp                            | <ul style="list-style-type: none"><li>• SLIT, effectiviteit, veiligheid</li></ul>  |
| Exclusie criteria                    | <ul style="list-style-type: none"><li>• Immunotherapie voor andere allergenen dan huisstofmijt, gras- en boompollen.</li><li>• Premedicatie met H1 antihistaminica en/of met Montelukast of gecombineerd met steroïden</li><li>• Originele studies met &lt;10 geïncludeerde patiënten</li><li>• Artikelen gepubliceerd voor 2005</li><li>• Case reports</li><li>• Brieven</li><li>• Editorials</li></ul> |

De literatuur is erg beperkt voor de combinatie van meerdere SLIT tabletten. In totaal zijn er (n = 9) studies gevonden waarvan na toepassen van de inclusie/exclusie criteria (n = 3) studies zijn geïncludeerd voor de analyse.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 06-06-2021

Laatst geautoriseerd : 06-06-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

1 - Sturm GJ, Vogelberg C, Marchon M, Horn A, Vitzthum HG, Memar-Baschi MP et al. Coadministration of Sublingual Immunotherapy Tablets and Management of Potential Adverse Effects: Austrian, German, and Swiss Expert Recommendations. Clin Ther. 2019 Sep;41(9):1880-1888. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.07.005. Epub 2019 Jul 25. PMID: 31353131

2 - Gotoh M, Okubo K, Yuta A, Ogawa Y, Nagakura H, Ueyama S et al. Safety profile and immunological response of dual sublingual immunotherapy with house dust mite tablet and Japanese cedar pollen tablet. Allergol Int 2020 Jan;69(1):104-110. doi: 10.1016/j.alit.2019.07.007. Epub 2019 Aug 14. PMID: 31421989

3 - Maloney J, Berman G, Gagnon R, Bernstein DI, Nelson HS, Kleine-Tebbe J et al. Sequential Treatment Initiation with Timothy Grass and Ragweed Sublingual Immunotherapy Tablets Followed by Simultaneous Treatment Is Well Tolerated. J

Allergy Clin Immunol Pract 2016 Mar-Apr;4(2):301-9.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2015.11.004. Epub 2016 Jan 2. PMID: 26755098

# Indicaties voor het gecombineerd geven van antihistaminica samen met allergen immunotherapie

## Uitgangsvraag

Is het preventief geven van antihistaminica ter voorkoming van allergische reacties na injectie geïndiceerd?

## Aanbeveling

Wees terughoudend met het voorschrijven van premedicatie met H1 antihistaminica daar klinisch relevant effect (nog) onvoldoende bewezen is. Een behandelaar kan echter op basis van expert opinie besluiten premedicatie met H1 antihistaminica bij SCIT te adviseren.

Geef de patiënt geen premedicatie bij de eerste inname van SLIT op de polikliniek, aangezien dit ernstiger klachten kan maskeren die daarna wel in de thuissituatie kunnen optreden wanneer de patiënt geen premedicatie gebruikt.

## Overwegingen

### Kwaliteit van bewijs

Aangezien het om een enkele studie gaat uit 2006 met 67 patiënten, is er geen harde conclusie te trekken uit de geanalyseerde literatuur. Weliswaar is het een interessant gegeven dat premedicatie de kans op bijwerkingen significant kan verminderen, maar het betreft een relatief kleine studiepoppulatie in een niet geblindeerde studie, met hiermee kans op bias. De kwaliteit van bewijs is hiermee laag.

### Balans van gewenste en ongewenste effecten

Het geven van antihistaminica voor injectie is een voor de patiënt een weinig belastende, goedkope interventie die mogelijk de kans op bijwerkingen, en zelfs ernstiger systemische bijwerkingen kan reduceren.

### Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de aanbeveling(en)

Aangezien het om het innemen van medicatie gaat, uitsluitend maandelijks circa twee uur voor het krijgen van de SCIT, is dit een haalbaar advies, wat als zodanig aan patiënten voorgesteld kan worden. Antihistaminica kunnen wel tot in 10% van de patiënten bijwerkingen geven van slaperigheid, sufheid, of hoofdpijn, waardoor patiënt dit advies onwenselijk kan vinden.

### Kosten en middelen

Er zijn geen studies over kosteneffectiviteit gevonden.

### Rationale van de aanbeveling

De werkgroep is van mening dat er geen overtuigend bewijs bestaat naar het beschermende effect van premedicatie met antihistaminica in de behandeling van SCIT. Of hiermee anafylaxie kan worden voorkomen, acht men niet bewezen. Desalniettemin, is het de ervaring van diverse werkgroepleden dat bijwerkingen van de injectie wel geremd of voorkomen worden met premedicatie met antihistaminica. Als risicofactoren voor anafylaxie worden genoemd; het geven van SCIT graspollen, cluster schema's, en het geven van meerdere

injecties voor verschillende allergenen tegelijkertijd. Het geven van premedicatie is echter geen vereiste en veel experts behandelen hun patiënten succesvol zonder premedicatie en zien slechts zelden een anafylaxie of systemische reactie na injectie.

Samenvattend adviseert de werkgroep het volgende:

Afhankelijk van patiëntkarakteristieken, de gebruikte instelschema's, het ingespoten allergeen of allergenen, kan door de behandelaar een inschatting worden gemaakt dat de patiënt baat kan hebben bij premedicatie. Op basis van deze expert opinion kan de behandelaar adviseren aan de patiënt om premedicatie te gebruiken twee uur voor de injectie. Er is hierbij geen duidelijke voorkeur voor een antihistaminicum, zolang het H1 antihistaminica betreft.

De werkgroep acht het geven van premedicatie bij SLIT op de polikliniek niet wenselijk. De eerste inname van de SLIT tablet vindt poliklinisch plaats om de kans op ernstige klachten en anafylaxie in een gecontroleerde setting te kunnen objectiveren. Het innemen van premedicatie zou systemische klachten kunnen maskeren, waarna het advies om SLIT vervolgens thuis te gaan gebruiken dan niet veilig is, omdat er dan in theorie in de thuissituatie ernstiger klachten kunnen optreden. Wel kan na een eerste inname SLIT op de polikliniek zonder ernstige klachten, thuis een antihistaminicum worden gebruikt als premedicatie om de milde klachten van jeuk in de oropharynx te reduceren en therapietrouw te bevorderen.

## Onderbouwing

### Achtergrond

Bij de beantwoording van deze uitgangsvraag wordt onderzocht of er bewijs is voor het preventief gebruik van antihistaminica ter voorkoming van allergische bijwerkingen van allergeen immunotherapie. Hierbij wordt met name gekeken naar uitkomstmaten zoals het aantal (ernstige), systemische bijwerkingen waaronder ook anafylaxie. Lokale reactie zoals een jeukende rode zwelling rondom de injectieplek worden buiten beschouwing gelaten.

Allergeen immunotherapie kan gepaard gaan met bijwerkingen. Bij subcutane immunotherapie ervaart een aantal van de patiënten direct na de injectie ter plaatse een kleine, jeukende zwelling. Dit is een lokale reactie op het vaccin. De meeste bijwerkingen zijn mild van aard, maar systemische bijwerkingen, zoals gegeneraliseerde urticaria, een gevoel van zwelling in de keel of rhinitis en benauwdheid of angio-oedeem kunnen ook optreden. De ernstigste reactie, een anafylaxie is gelukkig zeldzaam maar wordt bij SCIT beschreven.

Bij sublinguale immunotherapie zijn systemische reacties uiterst zeldzaam. Systemische reacties die beschreven zijn op SLIT traden op na inname van het eerste tablet. Dit is de reden waarom de inname van het eerste SLIT tablet dient te gebeuren in de klinische praktijk. De meest voorkomende bijwerking van SLIT is een lokale reacties binnen seconden tot minuten na inname van het tablet (zoals jeuk op de tong, een geïrriteerde keel, zwelling van een lip of deel van de tong). Deze klachten treden meestal op in de eerste drie tot zes weken na starten met de behandeling en verdwijnen daarna spontaan.

In de praktijk worden voor preventie of behandeling van allergische bijwerkingen van immunotherapie veelal antihistaminica voorgeschreven. Bij de beantwoording van deze uitgangsvraag wordt onderzocht of er bewijs is

voor het preventief gebruik van antihistaminica ter voorkoming van allergische bijwerkingen van immunotherapie. Hierbij wordt met name gekeken of er bewijs is dat preventief gebruik van antihistaminica de kans op ernstige, systemische bijwerkingen waaronder ook anafylaxie, vermindert. Lokale reactie zoals een jeukende rode zwelling rondom de injectieplek worden buiten beschouwing gelaten.

## Conclusies

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| Kwaliteit van Bewijs:<br>laag | Er zijn aanwijzingen dat het innemen van antihistaminica als premedicatie bij SCIT de kans op systemische bijwerkingen vermindert.<br><br><i>Ref Ohasi et al., 2006</i> |
|-------------------------------|---|

## Samenvatting literatuur

Ohashi et al.(2006) heeft in een open label, multicenter studie onderzocht of het innemen van een H1-antihistaminicum (Fexofenadine©) voorafgaand aan SCIT ceder pollen en/of huisstofmijt ernstige allergische reacties kan voorkomen ten tijde van de instelfase. In totaal werden 134 patiënten geïnccludeerd; 67 patiënten kregen 2 uur voorafgaand aan immunotherapie wel een antihistaminicum en 67 controles kregen geen antihistaminicum. De incidentie van ernstige allergische reacties was significant lager in de Fexofenadine© groep (0%; 0 van 67 patiënten) in vergelijking met de controle groep (9%; 6 van 67 patiënten;  $P < 0.03$ ). De auteurs concluderen hieruit dat Fexofenadine© de veiligheid van immunotherapie kan verhogen. Over premedicatie bij SLIT werden geen studies gevonden.

## Zoeken en selecteren

Een systematisch literatuuronderzoek werd uitgevoerd om alle beschikbare literatuur over het gecombineerd gebruik van antihistaminica en immunotherapie (SCIT/ SLIT) te identificeren.

| Inclusie en exclusie criteria |   |
|-------------------------------|---|
| Type studies                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Originele studies</li> <li>• Systematic review en meta-analyse met voldoende kwaliteit</li> </ul>  |
| Type patiënten                | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Volwassenen en kinderen met Immunotherapie (SCIT, SLIT) voor huisstofmijt- en /of gras- en/of -boompollenallergie</li> </ul>   |
| Onderwerp                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhalatieallergie, immunotherapie, antihistaminicum, injectie</li> </ul>   |
| Exclusie criteria             | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunotherapie voor andere allergenen dan huisstofmijt, gras- en boompollen.</li> <li>• Immunotherapie met rushschema's.</li> <li>• Premedicatie met H1 antihistaminica en/of met montelukast of gecombineerd met steroïden</li> <li>• Beschrijvingen van lokale reacties na immunotherapie</li> <li>• Originele studies met &lt;10 geïncludeerde patiënten</li> <li>• Artikelen gepubliceerd voor 2005</li> <li>• Onderzoek buiten niet-westerse landen</li> <li>• Case reports</li> <li>• Brieven</li> <li>• Editorials</li> <li>• Verhalende reviews</li> </ul> |

Na het screenen van titel en abstracts van de gevonden resultaten bleek er slechts één waardevol voor het beantwoorden van de uitgangsvraag.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 06-06-2021

Laatst geautoriseerd : 06-06-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

1 - Ohashi Y, Nakai Y, Murata K. Effect of pretreatment with fexofenadine on the safety of immunotherapy in patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006 Apr;96(4):600-5. PubMed PMID: 16680932.

## Subcutane immunotherapie bij kinderen

### Uitgangsvraag

Een tweetal uitgangsvragen werden door de werkgroep geformuleerd aangaande subcutane immunotherapie bij kinderen:

1. Welke hoeveelheid immunotherapievloeistof is effectief en veilig tijdens de onderhoudsfase bij kinderen?
2. Kan een medisch specialist, anders dan een kinderarts, ook immunotherapie bij kinderen toedienen in het kader van werkbalans tussen verschillende medische disciplines?

### Aanbeveling

#### *Aanbeveling 1*

Overweeg kinderen vanaf 5 jaar te behandelen met dezelfde onderhoudsdosering SCIT als volwassenen en reduceer deze dosis alleen wanneer klachten optreden.

#### *Aanbeveling 2*

Verwijs kinderen, indien gewenst in het kader van de werkbalans, voor SCIT naar een andere specialist die kan voldoen aan de voorwaarden zoals gesteld in de aanbevelingen in de module 'Voorwaarden' van deze richtlijn.

### Overwegingen

#### *Deelvraag 1*

##### Kwaliteit van bewijs

Niet van toepassing.

##### Balans van gewenste en ongewenste effecten

Eenzijds is er wens om kinderen een lagere dosis allergeen immunotherapie te geven, aangezien zij minder lichaamsgewicht hebben en mogelijk met een lagere dosis allergeen ook effectieve therapie hebben.

Anderzijds bestaat er een kans op onder dosering van de allergeen immunotherapie.

Aangezien het geven van de normale onderhoudsdosering bij kinderen niet leidt tot meer bijwerkingen (expert opinion van de werkgroepleden) én kinderen ook dezelfde hoeveelheid allergeen inademen als volwassenen, is er geen bezwaar tegen het geven van een volwassen onderhoudsdosis.

##### Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de aanbeveling(en)

Meer informatie moet verkregen worden om een aanbeveling te kunnen geven. De werkgroep besluit een e-mail enquête te houden onder de 90 leden van de sectie kinderallergologie van de NVK. De enquête is beantwoord door kinderarts-allergologen en kinderartsen die kinderen behandelen met allergeen immunotherapie. De enquête is door veertien leden ingevuld en beantwoord. De overige leden uit de kinderallergiecentra werden eenmalig gebeld. In totaal waren er 23 respondenten.

Vijftien kinderartsen gaven aan altijd de maximale onderhoudsdosis van 1,0 ml van vloeistof te geven aan kinderen die zij met SCIT behandelen. Vier kinderartsen spraken zich hier niet over uit, aangezien zij aangaven deze therapie niet te doen en vier kinderartsen gaven aan de dosis bij jonge kinderen te reduceren tot 0,6 ml



(N=2) en 0,7 ml (N=2). Ze reduceerden de dosis op basis van leeftijd van het kind, waarbij verschillende leeftijdsgrenzen werden gehanteerd (één kinderarts paste alleen aan bij kinderen tot 12 jaar, twee andere kinderartsen tot 7 jaar, en een vierde kinderarts alleen tussen 10 en 12 jaar).

### Kosten en middelen

Niet van toepassing.

### *Deelvraag 2*

#### Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs van de gevonden studies is zeer laag. Het gaat hier om expert opinion en niet om een beschrijving van een onderzoek (2). In de studie van Leatherman worden verschillende praktijken beschreven, aan de hand van telefonische vragenlijsten, en beschrijft het hoe artsen hun eigen werkwijze evalueren (3). Ook hier is de level of evidence zeer laag. Het zelf reflecteren van de handelswijze van de specialisten werd ook beoordeeld als zijnde expert opinion.

#### Balans van gewenste en ongewenste effecten

Het is voor een patiënt vooral van belang dat de behandeling goed wordt uitgevoerd. De verdeling van taken onderling tussen de verschillende specialisten is voor hen minder van belang.

#### Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de aanbeveling(en)

De expert opinion van Pfaar (2) beschrijft een situatie met minimale voorwaarden waaraan voldoen moet worden voordat er allergeen immunotherapie bij kinderen kan plaatsvinden. De leden van de werkgroep adviseren dat allergeen immunotherapie bij kinderen in de praktijk gegeven wordt door KNO-artsen, kinderartsen en allergologen. Gebrek aan training is een vaak gerapporteerde reden om geen allergeen immunotherapie aan kinderen te geven.

### Kosten en middelen

Er zijn geen studies over kosteneffectiviteit gevonden.

#### Rationale van de aanbeveling

##### *Aanbeveling 1*

Evidence over dosering bij kinderen ontbreekt, echter veel auteurs stellen dat de dosis SCIT aan volwassenen één-op-één ook aan kinderen gegeven kan worden. Verder onderzoek hiernaar binnen de sectie kinderallergologie strekt tot de aanbeveling. Op basis van het ontbreken van bewijs dat kinderen een aangepaste dosis van immunotherapievloeistof zouden moeten krijgen, tezamen met de uitkomsten van de enquête waarbij het merendeel van de gespecialiseerde kinderartsen/kinderarts-allergologen kinderen met SCIT dezelfde dosis geeft als volwassenen, adviseert de werkgroep om een niet-gereduceerde onderhoudsdosis aan kinderen te geven. En om deze dosis alléén aan te passen bij klachten na injectie, lokale reacties of anderszins klachten bij het kind.

##### *Aanbeveling 2*

De mening van de werkgroep is als dat subcutane immunotherapie zowel door kinderartsen als door andere medisch specialisten toegediend kan worden. Van belang is hierbij dat zowel de toedienend arts als het

assisterend personeel op de poli of afdeling over adequate kennis en kunde beschikken hoe een anafylactische reactie bij kinderen (dit kan afwijken van volwassenen) te herkennen en te behandelen. Er dient 30 minuten observatie plaats te vinden na toedienen van subcutane immunotherapie in een gesuperviseerde ruimte en met supervisie door personeel getraind in het herkennen van allergische klachten. Daarbij dienen geschikte materialen (bijvoorbeeld een voorzetskamer geschikt voor kinderen) en medicamenten in de juiste kinderdosering (liefst als kant-en-klare adrenaline auto-injector met 0,3 mg en 0,15 mg dosering) voor het behandelen van een anafylactische reactie bij kinderen binnen handbereik aanwezig te zijn en regelmatig op houdbaarheidsdatum te worden gecontroleerd.

Daarnaast dienen er door de betrokken afdelingen waaronder de kinderafdeling, schriftelijke afspraken te worden opgesteld gericht op logistiek en samenwerking. Wanneer op de polikliniek van een ander specialisme dan de kindergeneeskunde allergeen immunotherapie bij een kind wordt toegediend, dient een kinderarts hiervan op de hoogte te zijn en indien nodig op afroep beschikbaar te zijn of dient op een andere manier opvang door een kinderarts te zijn veilig gesteld.

Ten aanzien van terugverwijzen naar de eerste lijn na de instelfase bij kinderen meent de werkgroep dat in principe dezelfde regels voor kinderen als voor volwassenen gelden. Er dient goede afstemming plaats te vinden bij overdracht naar de eerste lijn en de zorgverlener wordt geacht te voldoen aan de voorwaarden voor setting zoals beschreven in de richtlijn. De afstemming bestaat uit een schriftelijke overdracht met heldere formulering en bijvoorbeeld adviezen over het type adrenaline auto-injector dat klaar moet liggen om ongewenste reactie bij de patiënt goed te kunnen opvangen

## Onderbouwing

### Achtergrond

#### *Deelvraag 1*

Het is belangrijk dat indien er een dosisreductie bij kinderen plaatsvindt, dit met een juiste onderbouwing gedaan wordt. Anders bestaat de kans dat door een te lage dosering van de onderhoudsdosis het effect van de allergeen immunotherapie kleiner is dan bij een standaard dosis, wat kan leiden tot persisteren van allergische rhinoconjunctivitis klachten of het niet kunnen afbouwen van symptomatische medicatie.

#### *Deelvraag 2*

Indien KNO-artsen en allergologen de samenwerking in hun ziekenhuis zoeken met de kinderartsen en vervolgens kinderen met SCIT kunnen behandelen, kan een voordeel zijn dat kinderen op meer plaatsen behandeld zouden kunnen worden dan nu het geval is. SCIT bij kinderen vindt vooral plaats in allergiecentra en gespecialiseerde allergiepoliklinieken. De frequentie van bezoeken en de af te leggen afstanden naar deze locaties is voor gezinnen nu een beperkende factor.

Vanaf de leeftijd van 5 jaar mag SCIT aan kinderen gegeven worden als behandeling voor allergische rhinitis. Een voorwaarde voor het starten van een dergelijke therapie is dat er zorgvuldige evaluatie heeft plaatsgevonden van de allergische rhinitis klachten van de patiënt, dat de relatie met een causaal allergeen is vastgesteld en bijhorende sensibilisatie voor dit allergeen is aangetoond. Aangezien het afnemen van een anamnese op de

kindertijd vooral berust op beschrijving van allergische klachten van ouders, en aangezien virale infecties vaak een beeld van allergische rhinitis vertroebelen vraagt het stellen van een indicatie voor allergeen immunotherapie bij een kind tijd en ervaring.

Er zijn aanwijzingen dat het op vroege leeftijd starten met allergeen immunotherapie de astmaontwikkeling remt. Over het algemeen tolereren kinderen immunotherapie goed en kan het veilig uitgevoerd worden in een goede pediatrie setting (1). Er zijn echter belangrijke verschillen met de volwassen populatie, vooral als het gaat om het beoordelen van bijwerkingen, de allergische reacties of anafylaxie, die kunnen optreden na een injectie. Kinderen vertonen soms gedragsveranderingen, onrust of trekken zich terug als ze zich niet lekker voelen. Zij komen dat meestal niet zelf spontaan melden aan hun behandelaar. Interpretatie van hun gedrag en het opvangen van signalen van hun ouders is dus belangrijk. En ook zijn de klinische kenmerken van anafylaxie anders in een pediatrie populatie. Om een kind veilig met SCIT te kunnen behandelen zal dan ook de samenwerking met een kinderarts noodzakelijk zijn.

Net als bij volwassenen, wordt bij de behandeling van een inhalatieallergie tijdens de instelfase opgebouwd naar een onderhoudsdosis, welke gedurende drie tot vijf jaar gegeven wordt. Gebruikelijk bij het voorschrijven van medicatie bij kinderen wordt een leeftijdsafhankelijke dosis (per kg lichaamsgewicht of lichaamsoppervlak) aanbevolen tot de leeftijd van 18 jaar, echter dit is niet zo bij allergeen immunotherapie. De dosering van de onderhoudsdosis allergeen immunotherapie bij kinderen is dan ook een punt van discussie onder behandelaars; de belangrijkste vraag is of bij kinderen een aangepaste, lagere onderhoudsdosis kan worden gegeven ten opzichte van de volwassen dosering. En zo ja, tot welke leeftijd deze aanpassing in dosering zou moeten gelden.

## Conclusies

### *Conclusie deelvraag 1*

Er konden geen conclusies worden opgesteld op basis van literatuur.

### *Conclusie deelvraag 2*

|                            |  |
|----------------------------|--|
| Kwaliteit van Bewijs:<br>- | Experts zijn van mening dat AIT moet worden uitgevoerd door gespecialiseerde artsen met adequate relevante training, die een astma aanval of een anafylaxie adequaat kunnen behandelen.<br><br><i>Ref: Pfaar et al., 2014; Leatherman et al., 2014</i> |
|----------------------------|--|

## Samenvatting literatuur

### *Deelvraag 1*

Geen specifieke literatuur is gevonden ten aanzien van de dosering voor kinderen. Daarom is besloten om aan de hand van een speciaal uitgevaardigde enquête een uitspraak te doen in het kader van expert opinion. Het gebrek aan evidence over de dosering bij kinderen is beschreven als kennishiaat in de module 'Voorwaarden' van deze richtlijn.

### *Deelvraag 2*

Pfaar et al. (2) geeft een beschrijving over wie allergeen immunotherapie mag uitvoeren. Dit artikel is echter

gebaseerd op expert opinion. In dit artikel wordt AIT uitgevoerd door gespecialiseerde artsen met adequate relevante training, die een astma aanval of een anafylaxie adequaat kunnen behandelen.

Leatherman et al. (3) beschrijft aan de hand van telefonisch uitgevraagde vragenlijsten van 500 praktijken in 2012 welke specialist welke soort allergeen immunotherapie uitvoert. De auteurs rapporteren dat 46% van de professionals aangeeft immunotherapie (SCIT of SLIT) aan patiënten tot 18 jaar te geven als dat nodig is. In totaal 43% van de ondervraagde artsen ziet bij kinderen af van enige vorm van allergeen immunotherapie vanwege gebrek aan training.

Deze studie geeft een beeld van wat de diverse disciplines, KNO-artsen, allergologen en kinderartsen als mening hebben over de effecten en veiligheid van het geven van allergeen immunotherapie. Het is een studie met zeer laag level of evidence.

## Zoeken en selecteren

### *Deelvraag 1*

Een systematisch literatuuronderzoek werd uitgevoerd om alle beschikbare literatuur over aangepaste dosering SCIT bij kinderen te identificeren. De zoekopdracht werd uitgevoerd in Embase, Pubmed, Medline Ovid en The Cochrane Library.

| <b>Inclusie en exclusie criteria:</b> |   |
|---------------------------------------|---|
| Type studies                          | <ul style="list-style-type: none"><li>• Originele studies</li><li>• Systematische review en meta-analysis met voldoende kwaliteit</li></ul>   |
| Type patiënten                        | <ul style="list-style-type: none"><li>• Patiënten &lt;18 jaar, Kinderen met immunotherapie (SCIT) voor huisstofmijt en/of gras- en/of -boompollen</li></ul>   |
| Onderwerp                             | <ul style="list-style-type: none"><li>• Aanpassing dosering, onderhoudsschema SCIT, kinderen, huisstofmijt en/of gras- en/of -boompollen</li></ul>  |
| Exclusie criteria                     | <ul style="list-style-type: none"><li>• Originele studies met &lt;10 geïnccludeerde patiënten</li><li>• Artikelen gepubliceerd vóór 2010</li><li>• Onderzoek buiten niet-westerse landen</li><li>• Case reports</li><li>• Brieven</li><li>• Editorials</li><li>• Verhalende reviews</li></ul> |

De resultaten zijn gescreend op titel en abstract maar de zoekstrategie heeft geen relevante publicaties gevonden opgeleverd.

## Deelvraag 2

Een systematisch literatuuronderzoek werd uitgevoerd om alle beschikbare literatuur over SCIT toediening bij kinderen of adolescenten (jonger dan 19 jaar) door een niet-kinderarts te identificeren. De zoekopdracht werd uitgevoerd in Embase, Pubmed / Medline Ovid. De volledige zoekstrategie wordt gerapporteerd in de zoekverantwoording.

| <b>Inclusie en exclusie criteria:</b> |   |
|---------------------------------------|---|
| Type studies                          | <ul style="list-style-type: none"><li>• Originele studies</li><li>• Expert opinion, verhalende reviews, systematic review en meta-analysis met voldoende kwaliteit</li></ul>  |
| Type patiënten                        | <ul style="list-style-type: none"><li>• Allergische kinderen, adolescenten &lt; 19 jaar</li></ul>   |
| Onderwerp                             | <ul style="list-style-type: none"><li>• Veiligheid van SCIT gras en HSM, toediening door KNO-arts, allergoloog vs. toediening kinderarts, bijwerkingen</li></ul>  |
| Exclusie criteria                     | <ul style="list-style-type: none"><li>• Originele studies met &lt; 10 geïnccludeerde patiënten</li><li>• Artikelen gepubliceerd vóór 2014</li><li>• Onderzoek buiten niet-westerse landen</li><li>• Case reports</li><li>• literatuur betreffend volwassenen</li><li>• Brieven</li><li>• Editorials</li></ul> |

In totaal werden 8 studies gevonden, na screening van titel en abstract werden er 2 geselecteerd: Pfaar et al., 2014 (2), en Leatherman et al., 2014 (3).

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 06-06-2021

Laatst geautoriseerd : 06-06-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Conservatief of cluster bij AIT

### Uitgangsvraag

Wat is de beste manier van opdoseran met één preparaat: conservatief of cluster?

### Aanbeveling

Gebruik bij voorkeur een conventioneel opdoseer-schema, met slechts één preparaat.

Kies alleen voor opdoseran in een cluster-schema of rush-schema bij geschikte patiënten en wanneer het behandelcentrum voldoende ervaring heeft met de verschillende opdoseer-schema's.

Vervolg de allergeen immunotherapie in een conventioneel opdoseer-schema wanneer matige tot ernstige bijwerkingen optreden.

### Overwegingen

#### Kwaliteit van bewijs

Redelijke kwaliteit van bewijs, voor allergoidenpreparaten met graspollen, berkenpollen en huisstofmijt, op basis van open parallel groep studies. Hierbij werden geen verschillen gevonden tussen behandeling met een versneld versus een standaard schema. Er is geen bewijs voor aluminiumhydroxide geadsorbeerde preparaten.

#### Balans van gewenste en ongewenste effecten

Hoewel er op basis van de beperkte literatuur geen aanwijzingen zijn voor een verhoogde frequentie of ernst van bijwerkingen, is deze informatie alleen beschikbaar voor allergoiden. Op basis van expert opinion t.a.v. verschillende immunotherapiepreparaten zijn er bij sommige patiënten duidelijk meer bijwerkingen bij het opdoseran volgens een clusterschema (meerdere injecties op één dag) ten opzichte van een conventioneel schema (één injectie per keer, per week).

#### Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de aanbeveling(en)

Opdoseran volgens een conventioneel schema heeft de voorkeur. In centra met expertise met het opdoseran volgens een clusterschema, kan dit als alternatief worden gebruikt bij hiervoor geschikte patiënten (meestal patiënten met een duidelijk dominante allergie, waarbij het opdoseran met weinig of geen bijwerkingen verloopt). In dit geval kan met shared decision making de patiënt gevraagd worden naar zijn of haar voorkeuren voor het opdoseer-schema, rekening houdend met de voor- en nadelen van beide methoden en uiteraard de praktische mogelijkheden van het centrum waar de injecties gegeven moeten worden.

#### Kosten en middelen

De kosten zijn lager bij cluster immunotherapie, omdat er minder poli-bezoeken nodig zijn om de onderhoudsdosis te bereiken.

#### Rationale van de aanbeveling

Gezien het mogelijke verschil in bijwerkingen tussen de verschillende opdoseer-schema's is het relevant om hiervoor een aanbeveling op te stellen.

## Onderbouwing

### Achtergrond

De gezochte uitkomstmaten zijn effectiviteit (afname van klachten op de symptoom-medicatie score) en veiligheid (risico en ernst van bijwerkingen).

Subcutane immunotherapie kent een opdoseer- en een onderhoudsfase. Voor de opdoseerfase worden verschillende protocollen gehanteerd, sommige door de producent aangeleverd en sommige op basis van eigen ervaring. In het algemeen kan worden gesteld dat de meeste preparaten lang geleden zijn geregistreerd en de onderbouwing vanuit de literatuur beperkt of zelfs afwezig is. Wel is er inmiddels veel ervaring, ook met verschillende opdoseer-schema's. Voor aluminiumhydroxide geadsorbeerde producten is er een conventioneel opdoseer-schema, met één injectie per dag/week waarbij de dosis telkens met kleine stappen wordt opgevoerd en een clusterschema, waarbij meerdere injecties op één dag worden gegeven, beide beschikbaar via de producent. De werkgroep heeft de ervaring dat bij het volgen van het clusterschema meer bijwerkingen optreden, dan bij het conventionele schema. Met name bij insectengifallergie is er ervaring met zogenaamde 'rush' opdoseer-schema's, waarbij meerdere injecties per dag worden gegeven, soms op meerdere dagen achter elkaar. Bij deze wijze van opdoseren, lijken er niet meer bijwerkingen op te treden. Dit zou te maken kunnen hebben met het feit dat het hierbij geen atopische patiënten met multipele allergieën betreft. Voordeel van een clusterschema is dat er minder consulten nodig zijn om de maximale dosering te bereiken. Het is tot op heden onduidelijk welk opdoseer protocol het meest gunstig is voor patiënten.

### Conclusies

|                               |   |
|-------------------------------|---|
| Kwaliteit van Bewijs:<br>Laag | Er zijn aanwijzingen dat bij gebruik van allergeïden preparaten versnelde opdoseer-schema's niet leiden tot een verhoogde frequentie of ernst van bijwerkingen.<br>De geanalyseerde literatuur geeft hierover geen uitsluitsel t.a.v. aluminiumhydroxide geadsorbeerde preparaten.<br><br><i>Ref Buczyłko et al., 2017; Jung, 2011; Pfaar et al., 2012; Pfaar et al., 2009; Rieker et al., 2013</i> |
|-------------------------------|---|

### Samenvatting literatuur

Buczyłko et al. 2017 voerden een gerandomiseerde open label studie uit onder patiënten (n = 123) met berkenpollenallergie. Hierbij kreeg de ene arm de conservatieve behandeling met 6 wekelijkse sessies SCIT (n = 61) en de andere arm (n = 62) 3 wekelijkse cluster sessies SCIT. Beide benaderingen werden over het algemeen goed getolereerd en er werd geen significant verschil in bijwerkingen gevonden tussen de groepen.

Jung (2011) vond bij gebruik van een nieuw graspollen preparaat (ALK, aangepaste ratio allergeen/aluminiumhydroxide) in een fase 2 trial (n = 400) significant meer lokale en systemische bijwerkingen bij 3-4 dagen intervallen dan bij wekelijkse injecties. In deze studie werd in vijf stappen opgedoseerd en vervolgens tweemaal een onderhoudsdosis toegediend.

Met gebruik van een allergeïd graspollen preparaat konden Pfaar et al. (2012) versneld opdoseren (n=69 met

0,1-0,3-0,5ml) zonder extra bijwerkingen in vergelijking met een conventioneel schema (n = 75 met 0,05-0,1-0,2-0,3-0,4-0,5ml). In een eerdere studie (Pfaar et al., 2009) met cluster opdosering in 3 weken met verschillende allergenen (n = 110 pollen, n = 47 huisstofmijt) werden enkel lokale reacties bij ongeveer 2/3 van de patiënten in beide groepen gemeld. Slechts voor (n = 2) patiënten, beide behandeld met preparaten voor huisstofmijt, was dit toch een reden om behandeling te staken. In deze studie was er geen vergelijking met een conventioneel opdoseer schema.

De groep van Rieker-Schwienbacher (2013) vergeleek drie verschillende opdoseer regimes met een allergoid HSM-preparaat naar een veel hogere dosis dan gebruikelijk (40.000 AUeq vs 10.000 AUeq) gevolgd door 2 onderhoudsdoses bij patiënten met AR gerelateerd aan huisstofmijt (n = 48). Een totale duur van 11, 14 of 17 weken voor de procedure maakte niet uit voor het aantal bijwerkingen. Bij geen van de patiënten werden acute locale reacties gezien. Bij 12% van de patiënten werden late locale reacties gezien en er werden (n = 31) graad 1 systemische reacties gezien, waarvoor werd behandeld met een antihistaminicum. Enkele patiënten (n = 6) bereikten door bijwerkingen niet de maximum dosis. Effectiviteit als afgemeten uit IgG4 stijging was vergelijkbaar in de drie groepen.

Er is geen relevante literatuur ten aanzien van aluminium geadsorbeerde preparaten. Ten aanzien van allergoiden zijn er vrij recente studies, alle met een vergelijkbaar open studiedesign. Op basis hiervan kunnen geen sterke conclusies worden getrokken, of aanbevelingen gedaan ten aanzien van aluminium geadsorbeerde preparaten. Ten aanzien van allergoiden zijn redelijk betrouwbare conclusies te trekken en aanbevelingen te doen. Overall worden in de beschikbare studies niet vaker bijwerkingen gezien tijdens de verschillende strategieën om op te doseren.

## **Zoeken en selecteren**

Er is een systematische literatuuranalyse verricht in Pubmed.



| <b>Inclusie en exclusie criteria:</b> |  |
|---------------------------------------|--|
| Type studies                          | <ul style="list-style-type: none"><li>• Originele studies</li><li>• Systematische review en meta-analyse met voldoende kwaliteit</li></ul>   |
| Type patiënten                        | <ul style="list-style-type: none"><li>• Patiënten met behandeld met immunotherapie (SCIT) voor huisstofmijt en /of , graspollen en/of -boompollenallergie</li></ul>  |
| Onderwerp                             | <ul style="list-style-type: none"><li>• Immunotherapie, opdoserende schema</li></ul>   |
| Exclusie criteria                     | <ul style="list-style-type: none"><li>• Originele studies met &lt;10 geïncludeerde patiënten</li><li>• Artikelen gepubliceerd voor 2005</li><li>• Onderzoek buiten niet-westerse landen</li><li>• Case reports</li><li>• Brieven</li><li>• Editorials</li><li>• Verhalende reviews</li></ul> |

De zoekresultaten werden gescreend op titel en abstract. Hierbij bleek dat er helaas geen literatuur is gevonden waarmee de uitgangsvraag in zijn geheel beantwoord kan worden. Er is met name geen informatie voor aluminiumhydroxide geadsorbeerde immunotherapie producten. In totaal werden (n = 5) relevante studies geïncludeerd voor de analyse.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 06-06-2021

Laatst geautoriseerd : 06-06-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen database.

## Referenties

- 1 - Buczyłko K, van der Werf JF, Boot D, van Ree R. Accelerated Up-Dosing of Subcutaneous Immunotherapy with a Registered Allergoid Birch Pollen Preparation. *Int Arch Allergy Immunol* 2017;172(3):183-186. doi: 10.1159/000464103. Epub 2017 Apr 6. PMID: 28380494.
- 2 - Jung K. Safety and tolerability of immunotherapy using various up dosing schedules of a new SCIT product with an optimised allergen/aluminium hydroxide ratio. *Allergy* 2011 Jul;66 Suppl 95:41-3. doi: 10.1111/j.1398-9995.2011.02632.x. PMID: 21668852.
- 3 - Pfaar O, van Twijver E, Hecker H, Boot JD, van Ree R, Klimek L. Accelerated up-dosing of subcutaneous immunotherapy with a registered allergoid grass pollen preparation. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;160(4):420-4. doi: 10.1159/000343026. Epub 2012 Nov 23. PMID: 23183541.
- 4 - Pfaar O, Klimek L, Fischer I, Sieber J, Amoroso S, Moreno Aguilar C et al. Safety of two cluster schedules for

subcutaneous immunotherapy in allergic rhinitis or asthma patients sensitized to inhalant allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 2009;150(1):102-8. doi: 10.1159/000210436. Epub 2009 Apr 2. PMID: 19339808.

5 - Rieker-Schwiebacher J, Nell M, Diamant Z, van Ree R, Distler A, Boot J et al. Open-label parallel dose tolerability study of three subcutaneous immunotherapy regimens in house dust mite allergic patients. *Clin Transl Allergy* 2013 May 8;3(1):16. doi: 10.1186/2045-7022-3-16. PMID: 23657148.

## SCIT en SLIT therapie bij AIT

### Uitgangsvraag

Wat is de beste keuze van behandeling voor de verschillende vormen van SCIT en SLIT in Nederland bij kinderen en volwassenen?

Om de vraag beter te kunnen beantwoorden zijn een aantal deelvragen geformuleerd:

1. *Wat is de beste keuze voor SCIT bij een seizoensgebonden allergie?*
2. *Wat is de beste keuze voor SCIT bij een niet-seizoensgebonden allergie?*
3. *Wat is de beste keuze voor SLIT bij een seizoensgebonden allergie?*
4. *Wat is de beste keuze voor SLIT bij een niet-seizoensgebonden allergie?*

### Aanbeveling

#### *SCIT bij seizoensgebonden AR*

Behandel patiënten met matig tot ernstige ziektelast ondanks adequate symptomatische therapie en compliance, met continue SCIT voor seizoensgebonden AR voor korte termijn effect.

Pre- en pre-/co-seizoenale SCIT kan ook worden overwogen voor een gunstig korte termijn effect bij patiënten met seizoensgebonden AR.

Behandel patiënten met seizoensgebonden AR met sensibilisatie voor graspollen met continue graspollen SCIT voor een gunstig korte en lange termijn effect.

#### *SCIT bij perenniale AR*

Behandel patiënten met perenniale AR voor huisstofmijt met continue SCIT voor een gunstig korte termijn effect.

#### *SCIT bij AR*

Behandel patiënten met *seizoensgebonden en perenniale AR* met gemodificeerde (allergoïden) en ongemodificeerde allergeen extracten voor pollen en huisstofmijt voor een gunstig korte termijn effect.

#### *SLIT bij seizoensgebonden AR*

Behandel patiënten met seizoensgebonden AR met Pre- en pre-/co-seizoenale SLIT voor een gunstig korte termijn effect.

Behandel patiënten met seizoensgebonden AR met continue SLIT voor een gunstig korte termijn effect.

Behandel patiënten met AR en sensibilisatie voor graspollen met graspollen SLIT tabletten of druppels voor een gunstig korte termijn effect.

Behandel patiënten met AR en sensibilisatie voor graspollen met graspollen SLIT tabletten als continue toediening voor een gunstig lange termijn effect.

Behandel patiënten met AR en sensibilisatie voor boompollen met SLIT tabletten voor een gunstig korte termijn effect.

#### *SLIT bij perenniale AR*

Behandel patiënten met perenniale AR niet met SLIT met waterige oplossingen.

Behandel patiënten met perenniale AR met SLIT huisstofmijt tabletten voor een gunstig korte termijn effect.

Behandel patiënten met perenniale AR met SLIT huisstofmijt tabletten als continue toediening voor een gunstig lange termijn effect.

#### *Preventie*

Ontraad immunotherapie bij kinderen wanneer het eventueel preventieve effect van de therapie de enige indicatie is.

## **Overwegingen**

### Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs van de beantwoording van deze uitgangsvraag varieert de level of evidence van I tot en met II. De graad voor aanbeveling varieert van graad A tot graad B. De aanvullende literatuur buiten EAACI om kent een redelijke of hoge bewijskracht.

### Gewenste en ongewenste effecten

Anno 2020 bestaan er in Nederland twee volwaardige vormen van immunotherapie voor graspollen, huisstofmijt en sinds kort ook de boompollen. Er is de injectievorm (subcutane injecties, meestal een aantal weken bij de opdoseerfase en vervolgens maandelijks gedurende drie tot vijf jaar) en er is de sublinguale vorm nu met smelttabletten (eerste tablet bij de arts, vervolgens dagelijks gedurende minimaal drie jaar). De SLIT variant is nu beschikbaar vanaf 5 jaar voor graspollen, vanaf 12 jaar voor huisstofmijten en vanaf 18 jaar voor boompollen. Overwegingen om mee te nemen in de keuze voor een therapie zijn:

#### *Voordelen van de injectiekuur*

- Bewezen effectiviteit voor korte en lange termijn (dit laatste alleen voor de graspollen onderzocht)
- Compliance in beheer van de arts, dat wil zeggen dat er telkens afspraken worden ingepland voor de vervolg injecties
- Mogelijkheid om tegelijk te starten met twee tot drie allergenen
- Regelmatig de mogelijkheid om de patiënt te evalueren hoe het gaat met de effectiviteit en bijwerkingen

#### *Nadelen van de injectiekuur*

- Belasting met de vele prikken, vooral op de jonge leeftijd
- Veel absentie van school of werk door bezoek aan de arts
- Hogere kosten gezondheidszorg als in ziekenhuis alléén

- Optreden van forse lokale bijwerkingen en zelden anafylaxie

#### *Voordelen van de smelttablettenkuur*

- Bewezen effectiviteit van de SLIT op korte termijn (GP, BP, HSM) en lange termijn (GP en HSM)
- Alleen eerste tablet bij een arts innemen met 30 minuten wachttijd, vervolgens gebruikersgemak van het dagelijks thuis innemen
- Milde bijwerkingen, meestal lokaal, die goed te bestrijden zijn met antihistamine vooraf in te nemen; zeer zelden risico van anafylaxie
- Effectiviteit op lange termijn is nog niet bekend omdat het een relatief nieuwe behandeling betreft.

#### *Nadelen van de smelttablettenkuur*

- Geen zicht op de patiënt na de eerste inname, dus geen follow up van bijwerkingen, effectiviteit en compliance; daarvoor toch regelmatig controles afspreken (telefonisch, per mail).
- Compliance, dat wil zeggen dat de patiënt zelf de verantwoording heeft over het voortzetten van de kuur gedurende langere tijd; hulpprogramma's aanbieden (zoals app, sms), anders wordt de compliance per jaar beduidend lager. Uit een retrospectieve studie van het Erasmus MC (75) bleek dat slechts 18% van de gebruikers van AIT na drie jaar nog medicatie afhaalde bij de apotheek (screening van 6486 patiënten die in de regio Rotterdam waren gestart met AIT). Voor SCIT was dit 23%, voor SLIT slechts 7%. De mediane duur van de behandeling bleek voor SCIT 1.7 jaar en voor SLIT (het ging in deze studie om SLIT druppels) 0.6 jaar te zijn. Een slechtere compliance werd verder gevonden bij patiënten van specialisten vergeleken met huisartsen; mono- allergeenbehandeling; lagere socio-economische status en jongere leeftijd.
- Niet alle allergenen zijn nog beschikbaar voor de adolescenten of jongere kinderen.

De voorschrijvend arts dient de voor- en nadelen van elke vorm van allergeen immunotherapie met de patiënt en/of diens ouders te bespreken, schriftelijke informatie mee te geven en na een bedenktijd hierop terug te komen. Alleen in shared-decision making kan de arts samen met de patiënt dan tot de juiste keuze komen met de hoogste kans van slagen zowel wat betreft effectiviteit maar vooral wat betreft veiligheid en compliance.

#### Rationale van de aanbeveling

Het argument dat het meeste doorweegt is de bewijskracht van de verschillende studies/reviews en ook of er aparte gerandomiseerde studies bij kinderen zijn gedaan.

## Onderbouwing

### Achtergrond

De patiënt is uiteraard gebaat bij de behandeling die het beste bewezen klinische resultaat heeft, met inachtneming van de kosten, de veiligheid, de te verwachten bijwerkingen en de praktische toepasbaarheid van de verschillende vormen.

Er zijn diverse vormen van allergeen immunotherapie in de handel. Er zijn sublinguale druppels (niet in Nederland) en smelttabletten (sublinguale vormen) en er zijn injecties voor subcutane toepassing (subcutane vormen). Diverse fabrikanten bieden diverse allergenen aan. Soms zijn het mengsels van homologe allergenen

(bijvoorbeeld vijf grassen), soms zijn het enkelvoudige allergenen (bv berkenpollen). Preparaten kunnen waterig zijn, gebonden zijn aan aluminiumhydroxide als adjuvans, of zo gemodificeerd zijn dat er minder kans is op allergische bijwerkingen (de zogenaamde allergoïden). De effectiviteit van de verschillende preparaten die in Europa op de markt zijn, wordt in de beantwoording van deze uitgangsvraag besproken. Wat betreft effectiviteit zijn er meerdere uitkomstmaten:

- Effectiviteit op korte termijn: Dat wil zeggen verbetering in klachtenscore en/of medicatiegebruik tijdens de duur van de allergeen immunotherapie, gemeten met klachtenscores, VAS (Visual Analogue Score), kwaliteit van leven metingen en medicatiegebruik.
- Effectiviteit op lange termijn: Dat wil zeggen klinische verbetering die aanhoudt tot ten minste één jaar na het stoppen met de allergeen immunotherapie; ook dit zijn meestal symptoommedicatiescores, die gemeten zijn gemiddeld twee tot drie jaar na het stoppen met de AIT. Dit effect is een uiting van het ziekte-modulerend effect dat allergeen immunotherapie heeft op de allergische reactie en wordt tolerantie-inductie genoemd. Dit is ook een duidelijke meerwaarde boven de standaard symptomatische medicatie die gegeven wordt bij allergie.
- Preventieve effect van allergeen immunotherapie: Heeft AIT een beschermend effect op het ontwikkelen van astma bij kinderen die (alleen nog) klachten van allergische rhinitis hebben? Ontstaan er minder nieuwe sensibilisaties? De EAACI heeft in de werkgroep “preventive effect of AIT” consensus bereikt dat het bewijs onvoldoende hoog gekwalificeerd is om aanbevelingen te geven.

## Conclusies

(V = volwassen, K = kinderen en adolescenten, EL = evidence level, GA = graad van aanbeveling, referenties zijn alfabetisch)

| Aanbeveling  | V:EL | V:GA | K:EL | K:G | Sterkte van de aanbeveling  | Overige overwegingen   | Sleutel referentie                        |
|--|------|------|------|-----|---|--|---|
| <i>SCIT: seizoensgebonden AR</i>   |      |      |      |     |   |  |   |
| Continue SCIT wordt aanbevolen voor seizoensgebonden AR voor korte-termijn effect in patiënten met matig tot ernstige ziektelast | I    | A    | I    | B   | Sterke aanbeveling voor volwassenen gebaseerd op low-risk-of-bias studies (10, 11, 12)). Matige aanbeveling voor kinderen op 1 open RCT met risk-of-bias met alleen kinderdata (13) | Consistente resultaten; laag risico op ernstige systemische allergische bijwerkingen. Meeste studies laten gecombineerde volwassen en kinderdata zien. | 14.<br>V: 10, 11,12, 15, 16, 17,<br>K: 13 |

|  |   |   |   |   |  |  |  |
|--|---|---|---|---|--|--|--|
| Pre- en pre-/co-seizoenale SCIT wordt aanbevolen voor seizoensgebonden AR voor korte- termijn effect   | I | A | I | B | Sterke aanbeveling voor volwassenen gebaseerd op low-risk-of- bias studies (18, 19, 20, 21, 22). Matige aanbeveling voor kinderen met alleen gecombineerde volwassen/kinderdata, 1 studie met low- risk-of- bias (22) en 1 met onduidelijke risk-of-bias (23)                                      | Consistente resultaten bij volwassen studies; laag risico op ernstige systemische allergische bijwerkingen.  | 14.<br>V: 18, 19, 20, 21, 23, 24,<br>V/K: 22, 23   |
| Continue graspollen SCIT wordt aanbevolen voor seizoensgebonden AR voor korte- termijn en lange-termijn effect   | ! | A | I | B | Sterke aanbeveling voor volwassenen gebaseerd op bovenstaande bewijs plus 2 low-risk-of-bias lange-termijn studies (25, 26). Matige aanbeveling voor kinderen met 1 open lange-termijn RCT met risk-of-bias  | Weinig volwassen studies en 1 kinderstudie (ontwerp of SCIT astma voorkomt) laten lange- termijn effect zien.  | 14.<br>V: 25, 26.<br>K: 13.  |
| Gemodificeerde (allergoiden) en ongemodificeerde allergeen extracten voor pollen en huisstofmijt SCIT worden aanbevolen voor AR voor korte- termijn effect | I | A | I | B | Sterke aanbeveling voor volwassenen gebaseerd op hoge kwaliteitsstudies voor zowel gemodificeerde (11, 27, 28, 29, 30), als non-gemodificeerde (10, 11, 18, 19, 20, 21, 22, 28, 31, 32) allergeen extracten. Zwakke aanbeveling voor kinderen aangezien er geen exclusieve RCT voor kinderen zijn. | Consistente resultaten; laag risico op ernstige systemische allergische bijwerkingen. Geen exclusieve pediatrie gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde data | 14.<br>Modified:<br>27, 29, 30,<br>33,<br>34.<br>Non-<br>modified:<br>10, 11, 16,<br>18,<br>19, 20, 22,<br>24, 27,<br>21, 31.<br>Beiden: 23. |
| <i>SCIT: perenniale AR</i>   |   |   |   |   |  |  |  |

|   |   |   |   |   |  |  |  |
|---|---|---|---|---|--|--|--|
| Continue SCIT wordt aanbevolen voor perenniale AR voor huisstofmijt voor korte-termijn effect   | I | B | I | C | Sterke aanbeveling voor volwassenen gebaseerd op 1 low-risk- of-bias studie (27) plus 1 studie met high-risk-of bias (35). Geen exclusieve kinderdata. Matige aanbeveling voor kinderen gebaseerd op extrapolatie van volwassen studies.   | Weinig kleine volwassen studies, aanzienlijke heterogeniteit (36) en risico van systemische allergische bijwerkingen. Aanbeveling voor kinderen gedowngraded van B naar C op basis van gebrek aan exclusieve kinderdata. | 14.<br>V: 27, 35, 36   |
| Gemodificeerde (allergoiden) en ongemodificeerde allergeen extracten voor pollen en huisstofmijt SCIT worden aanbevolen voor AR voor korte-termijn effect | I | A | I | B | Sterke aanbeveling voor volwassenen gebaseerd op hoge kwaliteitsstudies voor zowel gemodificeerde (11,27, 28, 29, 30), als non-gemodificeerde (10, 11, 18, 19, 20, 21, 22,28,31,32) allergeen extracten. Zwakke aanbeveling voor kinderen aangezien er geen exclusieve RCT voor kinderen zijn. | Consistente resultaten; laag risico op ernstige systemische allergische bijwerkingen. Geen exclusieve pediatrische gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde data  | 14.<br>Modified:27, 29, 30, 33,34,<br>Non-modified: 10, 11, 16, 18, 19, 20, 22, 24, 28, 31<br>Beiden: 23 |
| <i>SLIT: seizoensgebonden AR</i>  |   |   |   |   |  |  |  |
| Pre-/co-seizoenale SLIT wordt aanbevolen voor seizoensgebonden AR voor korte- termijn effect  | I | A | I | A | Sterke aanbeveling gebaseerd op hoge kwaliteitsstudies bij volwassenen (37, 38, 39, 40)en kinderen (41, 42, 43, 45, 74)  | Consistente resultaten; laag risico op ernstige systemische allergische bijwerkingen.  | 14.<br>V: 37,38, 40, 44,45,46<br>K: 41, 42, 45, 47, 48, 49   |



|   |   |   |   |   |  |   |   |
|---|---|---|---|---|--|---|---|
| Continue SLIT kan worden aanbevolen voor seizoengebonden AR voor korte- termijn effect                            | I | A | I | A | Matig tot sterke aanbeveling gebaseerd op lage (50) en hoge (51, 52) risk-of-bias volwassen studies plus lage (53), matige (54) en onduidelijke (55) risk-of-bias kinderstudie                   | Matige heterogeniteit tussen studies, vooral bij kinderen, laag risico op ernstige systemische allergische bijwerkingen | 14.<br>V: 50, 51, 52<br>56<br>K: 54, 55             |
| SLIT met waterige oplossingen kan worden aanbevolen voor seizoengebonden AR voor korte termijn effect             | ! | B | I | A | Matige aanbeveling voor volwassenen gebaseerd op een combi van lage (58) en hoge (51,59,60) risk-of-bias studies. Sterke aanbeveling voor kinderen gebaseerd op low-risk-of bias studies (42,43) | Matige heterogeniteit tussen volwassen studies, laag risico op ernstige systemische allergische bijwerkingen            | 14.<br>V: 51, 58, 59<br>K: 42, 43                   |
| SLIT met graspollen tabletten wordt aanbevolen voor AR voor korte-termijn effect                                  | I | A | ! | A | Sterke aanbeveling gebaseerd op lage risk-of-bias volwassen (37,38, 61,62) en kinder (47,48,49, 57) studies  | Niet belangrijke heterogeniteit tussen studies, laag risico op ernstige systemische allergische bijwerkingen            | 14.<br>V: 37, 38,<br>61, 62, 63<br>K: 47, 48        |
| Graspollen SLIT tabletten of-oplossing met continue toediening wordt aanbevolen voor AR voor lange-termijn effect | ! | A | ! | A | Sterke aanbeveling voor volwassenen gebaseerd op lage risk-of- bias (61, 62) studies. 1 lage risk-of-bias studie bij kinderen (3)  | Effectiviteit tot 2 jaar na stoppen AIT bij volwassenen (61, 62). 1 kinderstudie met als opzet preventie van astma      | 14.<br>V:62, 64.<br>K: 62,3<br>V+K: 67              |
| Boom SLIT tabletten of oplossing-met continue toediening wordt aanbevolen voor AR voor korte-termijn effect       | ! | A | - | - | Sterke aanbeveling voor volwassenen gebaseerd op twee recente lage risk-of-bias studies bij volwassenen (2,3)  | Opzet preventie van astma   | 14.<br>V: 2, 3, 62,<br>64.,<br>K: 57, 3.<br>V+K: 67 |

| SLIT: perenniale AR   |   |   |   |   |  |   |   |
|---|---|---|---|---|--|---|---|
| SLIT met waterige oplossingen kan niet worden aanbevolen voor perenniale AR voor korte- termijn effect          | I | C | I | A | Zwakke aanbeveling tegen gebruik bij volwassenen gebaseerd op 1 hoge risk-of-bias RCT studie (68). Kan niet worden aanbevolen bij kinderen gebaseerd op 4 negatieve RCT's en 1 positieve RCT | Laag risico op ernstige systemische allergische bijwerkingen. Studies met lage (60, 69, 70, 71) en hoge (72) risk-of-bias suggereert dat het niet effectief is bij kinderen   | 14.<br>V: 68<br>K: 60, 69, 70, 71, 72         |
| SLIT met huisstofmijt tabletten wordt aanbevolen voor AR voor korte-termijn effect                              | I | A | I | A | Sterke aanbeveling voor gebaseerd op low-risk-of-bias volwassen studies (4,5,6,7,8) en gecombineerde volwassen/kinder studies (5,9) recente kinderstudie (1)                                 | Niet belangrijke heterogeniteit tussen studies, laag risico op ernstige systemische allergische bijwerkingen  | 14.<br>V: 4, 6, 7, 8, 73.<br>V+K: 5,9<br>K: 1 |
| SLIT met huisstofmijt tabletten met continue toediening kan worden aanbevolen voor AR voor lange-termijn effect | I | B | - | C | Matige aanbeveling, gebaseerd op 1 grote, lage risk-of-bias studie (7). Geen kinderdata  | 1 studie laat effectiviteit zien voor 1 jaar na stoppen met AIT (7); data dienen bevestigd te worden met name omdat graspollen AIT 3 jaar nodig is voor lange-termijn effect. Geen kinderdata beschikbaar, geëxtrapoleerd vanuit volwassen data | V: 7  |

### Conclusies aanvullende literatuur

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| Kwaliteit van Bewijs:<br>Hoog | Het is aangetoond dat SLIT tablettenkuur voor huisstofmijtallergie bij kinderen even effectief in het verminderen van klachten door allergische rhinitis als bij volwassenen.<br><br><i>Ref: Okamoto et al. (2018)</i> |
|-------------------------------|--|

|                                   |   |
|-----------------------------------|---|
| Kwaliteit van Bewijs:<br>Redelijk | Het is aannemelijk dat SLIT tablettenkuur voor boompollen allergie resulteert in een vermindering van de klachten met enkel milde bijwerkingen.<br><br><i>Ref: Biederman et al., 2019; Pfaar et al., 2019</i> |
|-----------------------------------|---|

## Samenvatting literatuur

### Samenvatting EAACI

Over het algemeen stelt de meta-analyse dat zowel SCIT als SLIT effectief zijn voor allergische rhinoconjunctivitis (AR). Er is een statistisch significante en klinisch belangrijke reductie in klachten en medicatiegebruik. Er is geen literatuur over de vraag welk van de twee toedieningsvormen het meest effectief is. In de EAACI-richtlijn staat ook dat er onvoldoende data zijn om een goede vergelijking te maken.

Er werd een substantiële heterogeniteit vastgesteld in sommige uitkomsten van de meta-analyse. Deze wordt verklaard door de studie opzet (met name de verschillende uitkomstmaten), de onderzochte patiëntenpopulatie en de onderzochte producten. Er zijn data om aan te geven welke producten met name effectief zijn, zodat het aan te bevelen is deze producten eerst goed te evalueren voordat met dit middel gestart kan worden bij patiënten met AR met of zonder astma. Niet alle producten laten voldoende effectiviteit zien om hun gebruik te rechtvaardigen. In Zwitserland, Duitsland en Oostenrijk is hiervoor een product-specifieke richtlijn geschreven. In het algemeen geldt: alleen gestandaardiseerde AIT-producten met bewijs van effectiviteit in klinische studies zouden voorgeschreven moeten worden.

SCIT is in het algemeen geïndiceerd voor de behandeling van AR in kinderen en volwassenen met matig tot ernstige klachten, met suboptimale controle door farmacotherapie. Het bewijs voor korte termijn effectiviteit voor continue SCIT is sterker voor seizoensgebonden rhinitis (graad A voor volwassenen), dan voor perenniale rhinitis (graad B voor volwassenen) met minder studies en meer heterogene resultaten. SCIT is aanbevolen voor seizoensgebonden rhinitis, ofwel pre-seizoenaal ofwel pre-/coseizoenaal (graad A voor volwassenen). Pre-seizoenaal betekent dat de allergeen immunotherapie alleen wordt toegediend voor een boompollen en/of graspollenseizoen en niet tijdens het seizoen dat de pollen in de lucht zijn. Bij co-seizoenaal toediening wordt immunotherapie voortgezet tijdens het pollenseizoen. Pre-/coseizoenaal behandeling heeft het voordeel van een kortere therapieduur maar de één-op-één vergelijking met continue therapie laat een waarschijnlijk hogere effectiviteit zien van de continue IT.

SCIT kan toegediend worden in waterige formules (zelden in Europa) of als een depot geabsorbeerd aan aluminiumhydroxide of tyrosine. SCIT met ongemodificeerde of gemodificeerde allergeenextracten wordt aanbevolen voor de behandeling van AR en geeft korte-termijn voordeel (graad A voor volwassenen). Dit is gebaseerd op bewijs uit de meta-analyse, dat liet zien een reductie van klachten (in gecombineerde symptoommedicatiescores en in verminderd medicatiebehoefte) ten opzichte van placebo; zowel voor ongemodificeerde allergeenextracten (Standard Mean Difference (SMD) -0.65; -0.93,-0.36 als 95 % Confidence Interval (CI)) als voor allergoiden/polymerisatie extracten (SMD -0.60; -0.89,-0.31 als 95 % CI). Er zijn geen één-op-één vergelijkende studies gedaan tussen de ongemodificeerde en gemodificeerde extracten, zowel wat betreft effectiviteit als wat betreft veiligheid.

SLIT wordt aanbevolen voor de behandeling van seizoensgebonden AR in volwassenen en kinderen. SLIT laat korte-termijn voordeel zien tijdens behandeling bij gemiddeld tot ernstige symptomatologie die suboptimaal is gecontroleerd door farmacotherapie. SLIT wordt aangeraden in te nemen ofwel continu of pre-/coseizoenaal, beginnend minimaal twee maanden en ideaal vier maanden voor de start van het pollenseizoen (graad A voor volwassenen).

SLIT kan dagelijks ingenomen worden als snel smeltende tablet of als druppels die voor minimaal één minuut onder de tong worden gehouden waarna doorgeslikt. Beiden worden aanbevolen (graad A en B, respectievelijk voor volwassenen en kinderen/adolescenten) gebaseerd op korte-termijn afname van klachten en medicatie bij het gebruik van de sublinguale tabletten voor seizoens AR. Voor perenniale AR is alleen overtuigend bewijs voor het gebruik van SLIT-tabletten (graad A).

Sublinguale graspollentablet IT voor minstens drie jaar wordt aanbevolen (graad A) voor de korte termijn behandeling van graspollen veroorzaakte AR bij volwassenen. Sublinguale huisstofmijttablet IT voor minstens één jaar wordt aanbevolen (graad A) voor de korte-termijn behandeling van perenniale huisstofmijt-geïnduceerde AR bij volwassenen.

Alleen voor de smelttabletten van graspollen en huisstofmijten zijn lange termijn effecten beschreven zowel bij volwassen patiënten (graad A voor graspollen, graad B voor de huisstofmijten), als bij kinderen (graad A voor graspollen, graad C voor de huisstofmijten gezien de extrapolatie uit volwassen studies en nog geen kinderstudies).

Alhoewel hogere doses en/of verhoogde cumulatieve doses meer effectief zouden kunnen zijn, kunnen er meer bijwerkingen gaan optreden. Besluiten over dosering in AIT moeten genomen worden in het kader van de balans tussen effectiviteit en veiligheid.

#### Samenvatting aanvullende literatuur

Okamoto et al. beschrijft een multicenter studie uitgevoerd bij 438 Japanse kinderen (5 tot 16 jaar oud), die 52 weken een smelttablet met 300 IR (index of reactivity allergy units) huisstofmijt kregen toegediend (1). Kinderen hadden AR, werden tevoren gescoord op ernst van klachten en gerandomiseerd 1:1 voor placebo of verum. Primaire eindpunt was de AASS (average of daily rhinitis total symptom scores), bestaande uit klachten van neusloop, neusverstopping, jeuk in de neus en niezen gecorrigeerd voor noodmedicatie. Noodmedicatie is standaard farmacotherapie die wordt toegestaan als iemand allergische klachten heeft. Per ingenomen tablet of neusspray wordt dan een bepaalde score toebedeeld. Deze klachten werden geanalyseerd in week 48 tot 52 van de behandeling. Er was geen lange termijn follow up. Bij een Intention-To-Treat analyse van 92 % van de geïnccludeerde kinderen, was er een 13% daling van de AASS vergeleken met placebo. Alle kinderen hadden milde tot matige lokale bijwerkingen (orale jeuk, mondoedeem, keelirritatie en jeuk in de oren); er was geen anafylaxie opgetreden. Eén kind ondervond een ernstige pseudokroepaanval. Er werd geconcludeerd dat deze SLIT huisstofmijt effectief was bij Japanse kinderen en dat het bijwerkingenprofiel hetzelfde was als bij eerdere studies bij volwassenen.

Kritiek op de studie kan zijn dat het klinisch effect wel laag is, vergeleken met placebo (AASS 6.32 vs 7.27) en dat kinderen met mild astma zijn geëxcludeerd. Het resultaat is wel een bevestiging van de eerdere studies die de internationale richtlijn heeft gevonden, nu in een volledige pediatrie populatie. De level of evidence en grade of recommendation verandert hierdoor niet naar boven of beneden (4,5,6,7,8,9, 50-55).

Pfaar et al. beschrijft een studie met boompollen sublinguale allergeen immunotherapie bij 406 volwassen met matig tot ernstig boompollen AR met of zonder mild tot matig gecontroleerd astma (3). De behandeling met hoge dosis (40.000 Allergy Units Native) berkenpollen werd gestart drie tot zes maanden voor het seizoen en voortgezet tijdens het seizoen. Het was een multicenter studie in veertig centra in vijf Europese landen. Primaire eindpunt was de gecombineerde symptoom-medicatie score (EAACI guideline), secundaire eindpunten waren kwaliteit van leven, immunologie en veiligheid. De verum groep had een reductie van 32% ten opzichte van de

placebogroep. Tevens was er een significant statistisch significante verbetering in kwaliteit van leven, gemeten met de Euro Quality of Life Visual Analogue Scale. Bijwerkingenprofiel was gunstig, met name lokale milde reacties, één patiënt had een aanval van angio-oedeem.

Kritiek op de studie kan zijn dat de blinding van de onderzoekers niet goed is beschreven.

Biedermann et al. beschrijft een uitgebreide hoog kwalitatieve studie naar de effectiviteit en veiligheid van een nieuwe smelttablet voor berkenpollen (2). De multicenter studie werd uitgevoerd bij 634 patiënten (leeftijd 12 tot 65 jaar) met matig tot ernstige hooikoorts ondanks standaard medicatie. Primair eindpunt was de totale gecombineerde symptoomscore (TCS) gedurende het berkenpollenseizoen na 6.5 tot 9.5 maanden behandeling met verum vergeleken met placebo smelttabletten. Secundaire uitkomstmaten waren onder andere dagelijkse medicatiescore en veiligheid. Er werd in de verumgroep een verbetering gevonden van 40% voor de TCS en 47% in de medicatiescore, beiden statistisch significant. Bijwerkingen waren milde lokale klachten bij het merendeel van de patiënten.

Kritiek op de studie kan zijn dat conflict of interest niet goed is te vinden, en helaas zijn er voor de adolescenten te weinig data voor een subgroep analyse. Er zijn geen lange termijn effecten bestudeerd in deze eerste fase III studie.

In Nederland zijn geen geregistreerde SLIT druppel preparaten beschikbaar. Sublinguale immunotherapie in Nederland omvat alleen de behandeling sublinguale tabletten, die geregistreerd zijn voor graspollen, berkenpollen en huisstofmijt allergie. Om deze reden is een bijlage (Tablet studies van preparaten beschikbaar in Nederland) opgenomen met een gedetailleerde beschrijving van de tablet studies die voor Nederland van belang zijn.

## **Zoeken en selecteren**

De internationale richtlijn is gebruikt als basis voor het beantwoorden van de uitgangsvraag. De methodologie staat uitgelegd in het onderdeel 'verantwoording' van deze richtlijn.

Er is een aanvullende literatuursearch gedaan in de Cochrane Library gebruik makend van de termen die de EAACI task force eerder heeft gebruikt.

| <b>Inclusie en exclusiecriteria:</b> |   |
|--------------------------------------|---|
| Type studies                         | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Originele studies</li> <li>• Systematische review en meta-analyse met voldoende kwaliteit</li> </ul>   |
| Type patiënten                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patiënten behandeld met immunotherapie (SCIT) voor huisstofmijt en /of, graspollen en/of -boompollenallergie</li> </ul>  |
| Onderwerp                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Immunotherapie, opdoseren, schema</li> </ul>   |
| Exclusiecriteria                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Originele studies met &lt;10 geïncludeerde patiënten</li> <li>• Artikelen gepubliceerd voor 2017</li> <li>• Onderzoek buiten niet-westerse landen</li> <li>• Case reports</li> <li>• Brieven</li> <li>• Editorials</li> <li>• Verhalende reviews</li> <li>• Eerder geïncludeerd in de EAACI</li> </ul> |

Dit leverde 148 recente RCT's op, uiteindelijk 137 Engelstalige en 45 dubbelblinde, placebo-gecontroleerde studies. Er werden geen nieuwe RCT's van hoge kwaliteit gevonden voor SCIT met graspollen, boompollen of huisstofmijten. Bij lezen van de abstracts en toepassen van de inclusiecriteria, bleken er drie studies over te blijven (1-3), deze zijn apart beoordeeld volgens het GRADE model.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 06-06-2021

Laatst geautoriseerd : 06-06-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

1 - Okamoto Y, Fujieda S, Okano M, Hida H, Kakudo S, Masuyama K. Efficacy of house dust mite sublingual tablet in the treatment of allergic rhinoconjunctivitis: A randomized trial in a pediatric population. *Pediatr Allergy Immunol* 2018;30:66-73.

2 - Biedermann T, Kuna P, Panzner P, Valovirta E, Andersson M, de Blay F et al. The SQ tree SLIT tablet is highly effective and well tolerated: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1058-66.

3 - Pfaar O, Bachert C, Kuna P, Panzner P, Dzupinova M, Klimek L et al. Sublingual allergen immunotherapy with a liquid birch pollen product in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis with or without asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2019; 143:970-7.

- 4 - Passalacqua G, Pasquali M, Ariano R, Lombardi C, Giardini A, Baiardini I et al. Randomized double blind controlled study with sublingual carbamylated allergoid immunotherapy in mild rhinitis due to mites. *Allergy* 2006;61:849-854.
- 5 - Nolte H, Bernstein DI, Nelson HS, Kleine-Tebbe J, Sussman GL, Seitzberg D et al. Efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy tablet in North American adolescents and adults in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1631-1638.
- 6 - Demoly P, Emminger W, Rehm D, Backer V, Tommerup L, Kleine-Tebbe J. Effective treatment of house dust mite-induced allergic rhinitis with 2 doses of the SQ HDM SLIT-tablet: Results from a randomized, doubleblind, placebo-controlled phase III trial. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137:444-451.e8.
- 7 - Bergmann KC, Demoly P, Worm M, Fokkens WJ, Carrillo T, Tabar AI et al. Efficacy and safety of sublingual tablets of house dust mite allergen extracts in adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1608-1614.e6.
- 8 - Mosbech H, Canonica GW, Backer V, de Blay F, Klimek L, Broge L et al. SQ house dust mite sublingually administered immunotherapy tablet (ALK) improves allergic rhinitis in patients with house dust mite allergic asthma and rhinitis symptoms. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;114:134-140.
- 9 - Okubo K, Masuyama K, Imai T, Okamiya K, Stage BS, Seitzberg D et al. Efficacy and safety of the SQ house dust mite sublingual immunotherapy tablet in Japanese adults and adolescents with house dust mite-induced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1840-1848.e10.
- 10 - Walker SM, Pajno GB, Lima MT, Wilson DR, Durham SR. Grass pollen immunotherapy for seasonal rhinitis and asthma: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:87-93.
- 11 - Charpin D, Gouitaa M, Dron-Gonzalez M, Fardeau MF, Massabie-Bouchat YP, Hugues B et al. Immunotherapy with an aluminum hydroxide-adsorbed *Juniperus ashei* foreign pollen extract in seasonal indigenous cypress pollen rhinoconjunctivitis. A double-blind, placebocontrolled study. *Int Arch Allergy Immunol* 2007;143: 83-91.
- 12 - Ferrer M, Burches E, Peláez A, Muñoz A, Hernández D, Basomba A et al. Double-blind, placebo-controlled study of immunotherapy with *Parietaria judaica*: Clinical efficacy and tolerance. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005;15:283-292.
- 13 - Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A et al. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma;10- year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007;62: 943-948.
- 14 - Dhami S, Nurmatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M, Zaman H et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and metaanalysis. *Allergy* 2017;72: 1597-1631.
- 15 - Dolz I, Martinez-Cocera C, Bartolome JM, Cimarra M. A doubleblind, placebo-controlled study of immunotherapy with grass-pollen extract Alutard SQ during a 3-year period with initial rush immunotherapy. *Allergy* 1996; 51:489-500.
- 16 - Scadding GW, Calderon MA, Shamji MH, Eifan AO, Penagos M, Dumitru F et al. Effect of 2 Years of Treatment with Sublingual Grass Pollen Immunotherapy on Nasal Response to Allergen Challenge at 3 Years Among Patients with Moderate to Severe Seasonal Allergic Rhinitis: The GRASS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;14:615-625.
- 17 - Jutel M, Jaeger L, Suck R, Meyer H, Fiebig H, Cromwell O. Allergen-specific immunotherapy with recombinant grass pollen allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:608-613
- 18 - Balda BR, Wolf H, Baumgarten C, Klimek L, Rasp G, Kunkel G et al. Tree-pollen allergy is efficiently treated by short-term immunotherapy (STI) with seven preseasonal injections of molecular standardized allergens. *Allergy* 1998;53:740-748.
- 19 - Bodtger U, Poulsen LK, Jacobi HH, Malling HJ. The safety and efficacy of subcutaneous birch pollenimmunotherapy - a one-year, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 2002;57:297-305.
- 20 - Varney VA, Gaga M, Frew AJ, Aber VR, Kay AB, Durham SR. Usefulness of immunotherapy in patients with severe summer hay fever uncontrolled by antiallergic drugs. *BMJ* 1991;302:265-269.
- 21 - Zenner HP, Baumgarten C, Rasp G, Fuchs T, Kunkel G, Hauswald B et al. Short-term immunotherapy: a prospective, randomized, double-blind, placebocontrolled multicenter study of molecular standardized grass and rye allergens in patients with grass polleninduced allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:23-29.
- 22 - Weyer A, Donat N, L'Heritier C, Juilliard F, Pauli G, Soufflet B et al. Grass pollen hyposensitization versus placebo therapy. I. Clinical effectiveness and methodological aspects of a pre-seasonal course of desensitization with a four-grass pollen extract. *Allergy* 1981;36:309-317.
- 23 - Bousquet J, Hejjaoui A, Skassa-Brociek W, Guerin B, Maasch HJ, Dhiver Ht et al. Double-blind, placebocontrolled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids. I. Rush immunotherapy with allergoids and standardized orchard grass-pollen extract. *J Allergy Clin Immunol* 1990;80:591-598.
- 24 - Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, Durham SR, UK Immunotherapy Study Group. Efficacy and safety of specific

- immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:319-325.
- 25 - Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W et al. Long-term clinical efficacy of grass pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:468-475.
- 26 - James LK, Shamji MH, Walker SM, Wilson DR, Wachholz PA, Francis JN et al. Long-term tolerance after allergen immunotherapy is accompanied by selective persistence of blocking antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:509-516.
- 27 - Dokic D, Schnitker J, Narkus A, Cromwell O, Frank E. Clinical effects of specific immunotherapy: a two-year double-blind, placebo-controlled study with a one year follow-up. *Prilozi* 2005;26:113-129.
- 28 - Brunet C, Bédard PM, Lavole A, Jobin M, Hébert J. Allergic rhinitis to ragweed pollen: I. Reassessment of the effects of immunotherapy on cellular and humoral responses. *J Allergy Clinical Immunol* 1992;89:76-86
- 29 - Corrigan CJ, Kettner J, Doemer C, Cromwell O, Narkus A, for the Study Group. Efficacy and safety of pre-seasonal specific immunotherapy with an aluminium-adsorbed six-grass pollen allergoid. *Allergy* 2005;60:801-807.
- 30 - Klimek L, Uhlig J, Mosges R, Rettig K, Pfaar O. A high polymerized grass pollen extract is efficacious and safe in a randomized double-blind, placebo-controlled study using a novel up-dosing cluster protocol. *Allergy* 2014;69:1629-1638.
- 31 - Ortolani C, Pastorello EA, Incorvaia C, Ispano M, Farioli L, Zara C et al. A double-blind, placebo-controlled study of immunotherapy with an alginate-conjugated extract of *Parietaria judaica* in patients with *Parietaria* hay fever. *Allergy* 1994;49:13-21.
- 32 - Tabar AI, Lizaso MT, García BE, Gómez B, Echechipía S, Aldunate MT et al. Double-blind, placebo-controlled study of *Alternaria* immunotherapy: Clinical efficacy and safety. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;
- 33 - Ceuppens JL, Bullens D, Kleinjans H, van der Werf J, Purethal Birch Efficacy Study Group. Immunotherapy with a modified birch pollen extract in allergic rhinoconjunctivitis: clinical and immunological effects. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1903-1909.
- 34 - Riechelmann H, Schmutzhard J, van der Werf JF, Distler A, Kleinjans HA. Efficacy and safety of a glutaraldehydmodified house dust mite extract in allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy* 2010;24:104-109.
- 35 - Ewan PW, Alexander MM, Snape C, Ind PW, Agrell B, Dreborg S. Effective hyposensitization in allergic rhinitis using a potent partially purified extract of house dust mite. *Clin Exp Allergy* 1988;18:501-508
- 36 - Varney VA, Tabbah K, Mavroleon G, Frew AJ. Usefulness of specific immunotherapy in patients with severe perennial allergic rhinitis induced by house dust mite: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1076-1082.
- 37 - Dahl R, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S, Emminger W et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with grass allergen tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:434-440.
- 38 - Durham SR, Yang WH, Pedersen MR, Johansen N, Rak S. Sublingual immunotherapy with once-daily grass allergen tablets: a randomized controlled trial in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:802-809.
- 39 - Pajno GB, Caminiti L, Crisafulli G, Barberi S, Landi M, Aversa T et al. Adherence to sublingual immunotherapy in preschool children. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:688-689.
- 40 - Worm M, Rak S, de Blay F, Malling HJ, Melac M, Cadic V et al. Sustained efficacy and safety of a 300IR daily dose of a sublingual solution of birch pollen allergen extract in adults with allergic rhinoconjunctivitis: results of a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Transl Allergy* 2014;4:7.
- 41 - Caffarelli C, Sensi LG, Marcucci F, Cavagni G. Preseasonal local allergoid immunotherapy to grass pollen in children: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Allergy* 2000;55:1142-1147.
- 42 - Pajno GB, Vita D, Parmiani S, Caminiti L, La Grutta S, Barberio G. Impact of sublingual immunotherapy on seasonal asthma and skin reactivity in children allergic to *Parietaria* pollen treated with inhaled fluticasone propionate. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1641-1647.
- 43 - Stelmach I, Kaluzińska-Parzyszek I, Jerzynska J, Stelmach P, Stelmach W, Majak P. Comparative effect of pre-seasonal and continuous grass sublingual immunotherapy in children. *Allergy* 2012;67:312-320
- 44 - Dahl R, Stender A, Rak S. Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2006;61:185-190.
- 45 - 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;123:160-166.e3.
- 46 - Palma-Carlos AG, Santos AS, Branco-Ferreira M, Pregal AL, Palma-Carlos ML, Bruno ME et al. Clinical efficacy and



- safety of preseasonal sublingual immunotherapy with grass pollen carbamylated allergoid in rhinitic patients. A double-blind, placebo-controlled study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2006;34:194-198.
- 47 - 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;123:167-173.
- 48 - Blaiss M, Maloney J, Nolte H, Gawchik S, Yao R, Skoner DP. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:64-71, 71.e1-4.
- 49 - Halken S, Agertoft L, Seidenberg J, Bauer CP, Payot F, Martin-Muñoz MF et al. Five-grass pollen 300IR SLIT tablets: efficacy and safety in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:970-976.
- 50 - Amar SM, Harbeck RJ, Sills M, Silveira LJ, O'Brien H, Nelson HS. Response to sublingual immunotherapy with grass pollen extract: monotherapy versus combination in a multiallergen extract. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:150-156.e1-5.
- 51 - Ariano R, Spadolini I, Panzani RC. Efficacy of sublingual specific immunotherapy in Cupressaceae allergy using an extract of *Cupressus arizonica*. A double blind study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2001;29:238-244.
- 52 - Panzner P, Petras M, Sykora T, Lesna I. Double-blind, placebo-controlled evaluation of grass pollen specific immunotherapy with oral drops administered sublingually or supralingually. *Respir Med* 2008;102:1296-1304..
- 53 - Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, Laursen MK, Andersen JS, Sørensen HF et al. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2017. pii: S0091-6749(17)31088-6.
- 54 - Bufe A, Ziegler-Kirbach E, Stoeckmann E, Heidemann P, Gehlhar K, Holland-Letz T et al. Efficacy of sublingual swallow immunotherapy in children with severe grass pollen allergic symptoms: a double-blind placebocontrolled study. *Allergy* 2004;59:498-504
- 55 - Valovirta E, Jacobsen L, Ljørring C, Koivikko A, Savolainen J. Clinical efficacy and safety of sublingual immunotherapy with tree pollen extract in children. *Allergy* 2006;61:1177-1183
- 56 - Creticos PS, Maloney J, Bernstein DI, Casale T, Kaur A, Fisher R et al. Randomized controlled trial of aragweed allergy immunotherapy tablet in North American and European adults. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1342-1349.e6.
- 57 - Dahl R, Stender A, Rak S. Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2006;61:185-190.
- 58 - Feliziani V, Lattuada G, Parmiani S, Dall'Aglio PP. Safety and efficacy of sublingual rush immunotherapy with grass allergen extracts. A double blind study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1995;23:224-230
- 59 - Bowen T, Greenbaum J, Charbonneau Y, Hebert J, Filderman R, Sussman G et al. Canadian trial of sublingual swallow immunotherapy for ragweed rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93:425-430.
- 60 - Tari MG, Mancino M, Monti G. Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite. A double-blind study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 1990;18:277-284.
- 61 - Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Sussman G, Melac M et al. Post-treatment efficacy of discontinuous treatment with 300IR 5-grass pollen sublingual tablet in adults with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 2013;43:568-577.
- 62 - Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:717-725.e715.
- 63 - Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jäger S, Montagut A et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1338-1345.
- 64 - Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Sussman GL. Prolonged efficacy of the 300IR 5-grass pollen tablet up to 2 years after treatment cessation, as measured by a recommended daily combined score. *Clin Transl Allergy* 2015;5:12
- 65 - Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:717-725.e715.
- 66 - Valovirta E, Berstad AK, de Blic J, Bufe A, Eng P, Halken S et al. Design and recruitment for the GAP, investigating the preventive effect on asthma development of an SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet in children with grass PollenInduced allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Ther* 2011; 33:1537-1546.
- 67 - Ott H, Sieber J, Brehler R, Fölster-Holst R, Kapp A, Klimek L et al. Efficacy of grass pollen sublingual immunotherapy

- for three consecutive seasons and after cessation of treatment: the ECRIT study. *Allergy* 2009;64:1394-1401
- 68 - Guez S, Vatrinet C, Fadel R, Andre C. House-dustmite sublingual swallow immunotherapy (SLIT) in perennial rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 2000;55:369-375.
- 69 - Bahceciler NN, ik UI, Barlan IB, Bas aran MM. Efficacy of sublingual immunotherapy in children with asthma and rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Pulmonol* 2001;32:49-55.
- 70 - Hirsch T, Sahn M, Leupold W. Double-blind placebocontrolled study of sublingual immunotherapy with house dust mite extract (D.pt.) in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:21-27
- 71 - de Bot CMA, Moed H, Berger MY, Röder E, Hop WC, de Groot H et al. Sublingual immunotherapy not effective in house dust mite-allergic children in primary care. *Pediatric Allergy Immunol* 2012;23:151-159.
- 72 - Marcucci F, Sensi L, Frati F, Bernardini R, Novembre E, Barbato A et al. Effects on inflammation parameters of a double-blind, placebo controlled one-year course of SLIT in children monosensitized to mites. *Allergy* 2003;58:657-662.
- 73 - Passalacqua G, Albano M, Fregonese L, Riccio A, Pronzato C, Mela GS et al. Randomised controlled trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in miteinduced rhinoconjunctivitis. *Lancet* 1998;351:629-632.
- 74 - Roberts G, Hurley C, Turcanu V, Lack G. Grass pollen immunotherapy as an effective therapy for childhood seasonal allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:263-268
- 75 - Kiel MA, Röder E, Gerth van Wijk R, Al MJ, Hop WC, Rutten-van Mülken MP. Real-life compliance and persistence among users of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:353-60
- 76 - Eng PA, Borer-Reinhold M, Heijnen IA, Gnehm HP. Twelve-year follow-up after discontinuation of preseasonal grass pollen immunotherapy in childhood. *Allergy* 2006;61:198-201.
- 77 - Di Bona D, Plaia A, Leto-Barone MF, La Plana S, Di Lorenzo G. Efficacy of grass pollen allergen sublingual immunotherapy tablets for seasonal allergic rhinoconjunctivitis. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;175:1301-9.
- 78 - Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Bousquet PJ, Lockey RF, Malling HJ, et al. Recommendations for standardization of clinical trials with allergen specific immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy* 2007;62:317-24.
- 79 - Wilson AM, O'Byrne PM, Parameswaran K. Leukotriene receptor antagonists for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2004;116:338-44.
- 80 - Matricardi PM, Kuna P, Panetti V, Wahn U, Narkus A. Subcutaneous immunotherapy and pharmacotherapy in seasonal allergic rhinitis: a comparison based on meta-analyses. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:116:338-44
- 81 - Devillier P, Dreyfus JF, Demoly P, Calderon MA. A meta-analysis of sublingual allergen immunotherapy and pharmacotherapy in pollen induced seasonal and perennial allergic rhinoconjunctivitis. *BMC Med* 2014;12:71
- 82 - Allergenic Products Advisory Committee (APAC) meeting, December 12, 2013. US Food and Drug Administration: 2013.

## Duur van allergeen immunotherapie bij AIT

### Uitgangsvraag

Wat is de juiste duur van allergeen immunotherapie bij patiënten met allergie van de bovenste luchtwegen?

### Aanbeveling

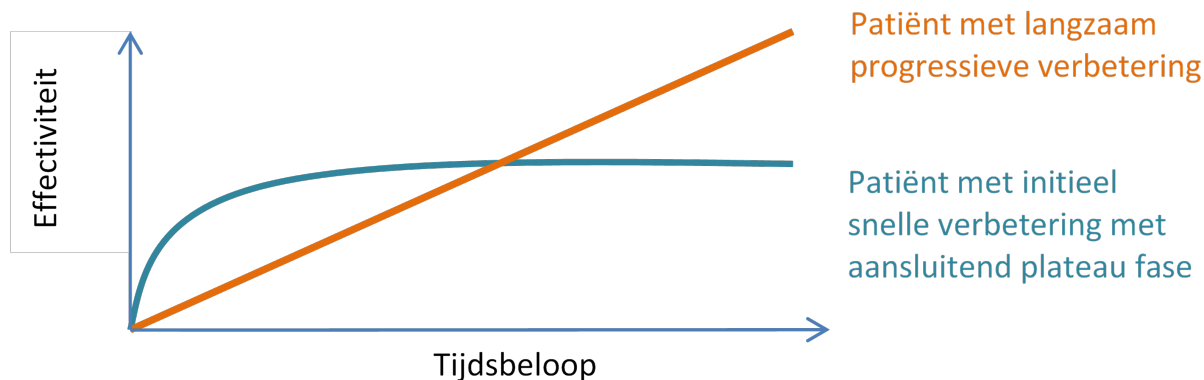
Behandel patiënten met AR gedurende een periode van ten minste drie jaren met AIT om een gunstig lange termijn effect te bewerkstelligen.

Informeer de patiënt over het tijdsinterval tot een te verwachten gunstig effect. Vanaf 1 jaar na de start van AIT behandeling wordt bij patiënten met allergische rhinoconjunctivitis met of zonder astma een klinische relevant gunstig effect gezien.

### Overwegingen

#### Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs van de beantwoording van deze uitgangsvraag komt uit op level I en graad A. Conclusies zijn gebaseerd op met name lage risk-of-bias studies en één hoge risk-of-bias studie.



#### Professioneel Perspectief

De werkgroep is van mening dat bij individuele patiënten wellicht langer dan 3 jaar AIT gegeven kan worden. Bij sommige patiënten is pas na 2 of 3 jaar effect te zien, of blijft de klinische verbetering langzaam progressief na deze periode (zie de figuur). Hiervoor is echter geen evidence, deze bewering baseert zich uitsluitend op expert opinie binnen de werkgroep.

#### Rationale van de aanbeveling

Het argument dat het zwaarst weegt is de consistentie van alle studies (met name bij volwassen patiënten) dat AIT na drie jaar behandeling het gewenste lange-termijn effect bewerkstelligt. Dit is de meerwaarde ten opzichte van conventionele farmacotherapie, waarbij de kwaliteit van leven van een patiënt met AIT na drie jaar

behandeling ook blijvend verbeterd is. Bij kinderen zijn er vier studies inmiddels gedaan naar dit effect en ook bij hen lijkt dit zo te zijn.

## Onderbouwing

### Achtergrond

Het is voor professionals lastig om te bepalen welke duur van allergeen immunotherapie het beste past bij welke situatie. Vanaf welke duur wordt AIT effectief en vanaf welk moment blijft het gunstige effect van AIT ook na staken ervan bestaan? Voor patiënten en professionals leidt het antwoord op deze vragen tot betere kwaliteit van zorg.

#### *Hoe meet je de effectiviteit van immunotherapie?*

Om te kunnen bepalen vanaf welke behandelduur de behandeling effectief is, moet men weten hoe effectiviteit van een allergeen immunotherapie behandeling gemeten kan worden. In 2007 heeft de World Allergy Organization de ernst van de symptomen en de noodzaak voor daarmee gepaard gaande medicatie gedefinieerd als primair eindpunt voor het meten van het klinisch effect van subcutane allergeen immunotherapie (12). Ook de European Medicines Agency stelt dat de primaire uitkomstmaat beiden moet reflecteren als Patient-reported outcome Measures (PROM's) (13). In een position paper van de EAACI wordt de "combined symptom and medication score" (CSMS) aanbevolen als primaire uitkomstmaat (14). In een latere paper wordt de "visual analoge schaal" (VAS) en/of de "allergic rhinitis control test" (ARCT) als meest praktische en meest geschikt om effect te meten (15). Biomarkers en objectieve parameters zoals IgE, IgG4 en huidpriktesten zijn niet geschikt om het klinisch effect te bepalen; deze waarden geven iets weer van de immunologische veranderingen die plaats vinden bij AIT, maar zij kunnen de klinische beoordeling niet vervangen (12, 16). Door de klachten van de patiënt te vertalen naar een kwantitatieve uitkomstmaat door middel van een meting met de VAS kan het effect van AIT beter worden geëvalueerd en de juiste behandelduur in overleg met de patiënt worden bepaald.

### Conclusies

|   |   |
|---|---|
| Evidence level I<br>Graad A   | Na het eerste jaar van allergeen immunotherapie wordt klinisch een gunstig effect gezien.<br><br><i>Ref. EAACI guidelines on allergen Immunotherapy, 2017</i> |
| Gebaseerd op lage risk-of-bias studies met consistente data. Gebaseerd op over het algemeen consistente data. |   |

|  |   |
|--|---|
| Evidence level I<br>Graad A  | Voor patiënten met AR wordt een minimum van drie jaar AIT aanbevolen om gunstige lange-termijn effectiviteit te bewerkstelligen<br><br><i>Ref. EAACI guidelines on allergen Immunotherapy, 2017</i> |
| Gebaseerd op lage risk-of-bias lange-termijn studies bij volwassen patiënten ((1, 2, 7, 22, 23, 24, 22, 26, 30); één hoge risk-of-bias studie in kinderen (gerandomiseerd maar open ontwerp, 27) en één lage risk-of-bias studie in kinderen (3). Gebaseerd op consistente data. |   |

### Samenvatting literatuur

De meeste studies met AIT hebben een follow-up van één tot twee jaar op therapie. De European Medicines Agency (EMA) adviseert toekomstige effectiviteitsstudies met drie jaar therapie en vervolgens twee jaar follow-up na het staken van de AIT. Dit lange-termijn effectiviteit, dat wil zeggen blijvende effectiviteit minimaal tot twee jaar na het stoppen met IT, is bewezen voor de SLIT graspollen smelttablet (1, 2, 3, 4).

Er zijn een paar studies die suggereren dat huisstofmijt smelttabletten ook lange-termijn effect laten zien, voor één jaar, na één jaar actieve behandeling (5) en na drie jaar behandeling met SLIT druppels (6). Meer data voor huisstofmijt over de precieze duur en lange-termijn effecten zijn nodig. Graspollen SCIT voor drie tot vier jaar resulteerde in lange-termijn effectiviteit voor nog eens drie jaar na het stoppen van AIT (7). Recent werd aangetoond dat zowel SCIT als SLIT effectief was na twee jaar behandeling, maar deze twee jaar waren niet voldoende voor een lange-termijn effect gemeten één jaar na het stoppen (8). Een studie met ambrosiapollen SCIT in volwassen AR patiënten liet na drie jaar, lange-termijn effectiviteit zien voor nog eens twee jaar na het stoppen (9). Kinderen die drie of vijf jaar SCIT huisstofmijt ontvingen, hadden gelijke uitkomstmaten na vijf jaar (10). Samenvattend wordt voor patiënten met AR een minimum van drie jaar AIT aanbevolen om lange-termijn effectiviteit te bewerkstelligen (Graad A bewijs).

## Zoeken en selecteren

De EAACI richtlijn is gebruikt als basis voor het beantwoorden van de uitgangsvraag. De methodologie staat uitgelegd in het onderdeel 'verantwoording van deze richtlijn'. In mei 2020 is de zoekstrategie herhaald om te kijken of er recent nog relevante publicaties zijn geweest. Er is hiermee geen aanvullende literatuur geïncludeerd.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 06-06-2021

Laatst geautoriseerd : 06-06-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Sussman GL. Prolonged efficacy of the 300IR 5-grass pollen tablet up to 2 years after treatment cessation, as measured by a recommended daily combined score. *Clin Transl Allergy* 2015;5:12.
- 2 - Durham SR, Emminger W, Kapp A, de Monchy JG, Rak S, Scadding GK et al. SQ-standardized sublingual grass immunotherapy: confirmation of disease modification 2 years after 3 years of treatment in a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:717-725.e715.
- 3 - Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, Laursen MK, Andersen JS, Sørensen HF et al. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2017. pii: S0091- 6749(17)31088-6.
- 4 - Durham SR, Emminger W, Kapp A, Colombo G, de Monchy JG, Rak S et al. Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablet. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:131-138.
- 5 - Bergmann KC, Demoly P, Worm M, Fokkens WJ, Carrillo T, Tabar AI et al. Efficacy and safety of sublingual tablets of house dust mite allergen extracts in adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1608- 1614.e6.
- 6 - Lin Z, Liu Q, Li T, Chen D, Chen D, Xu R. The effects of house dust mite sublingual immunotherapy in patients with allergic rhinitis according to duration. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016;6:82-87.
- 7 - Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W et al. Long-term clinical efficacy of grasspollen

immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:468- 475.

8 - Scadding GW, Calderon MA, Shamji MH, Eifan AO, Penagos M, Dumitru F et al. Effect of 2 Years of Treatment with Sublingual Grass Pollen Immunotherapy on Nasal Response to Allergen Challenge at 3 Years Among Patients with Moderate to Severe Seasonal Allergic Rhinitis: The GRASS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;14:615-625.

9 - Naclerio RM, Proud D, Moylan B, Balcer S, Freidhoff L, Kagey-Sobotka A et al. A double-blind study of the discontinuation of ragweed immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:293-300.

10 - Arroabarren E, Tabar AI, Echechipía S, Cambra K, García BE, Alvarez-Puebla MJ. Optimal duration of allergen immunotherapy in children with dust mite respiratory allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:34-41.

11 - Scadding GW, Calderon MA, Shamji MH, Eifan AO, Penagos M, Dumitru F et al. Effect of 2 Years of Treatment with Sublingual Grass Pollen Immunotherapy on Nasal Response to Allergen Challenge at 3 Years Among Patients with Moderate to Severe Seasonal Allergic Rhinitis: The GRASS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;14:615-625.

12 - Canonica G, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Bousquet PJ, Lockey RF, Malling HJ et al. Recommendations for standardization of clinical trials with allergen specific immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy* 2007;62:317-24.

13 - European Medicines Agency. Clinical development of products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases. 2008. Beschikbaar via:

[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003605.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003605.pdf).

14 - Pfaar O, Demoly P, Gerth van Wijk R, Bonini S, Bousquet J, Canonica GW et al. Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper. *Allergy* 2014;69:854-67.

15 - Jutel M, Agache I, Bonini S, Burks AW, Calderon MA, Canonica GW et al. International consensus on allergy immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;138:556-68.

16 - Walker S, Durham SR, Till SJ, Roberts G, Corrigan CJ, Leech SC et al. Immunotherapy for allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1177-200.

17 - Dhami S, Nurmatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M, Zaman H et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and metaanalysis. *Allergy* 2017;72: 1597-1631.

18 - Bergmann KC, Demoly P, Worm M, Fokkens WJ, Carrillo T, Tabar AI et al. Efficacy and safety of sublingual tablets of house dust mite allergen extracts in adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1608- 1614.e6.

19 - Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, Durham SR, UK Immunotherapy Study Group. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatmentresistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:319-325.

20 - Bousquet J, Hejjaoui A, Skassa-Brociek W, Guerin B, Maasch HJ, Dhiver Ht et al. Double-blind, placebocontrolled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids. I. Rush immunotherapy with allergoids and standardized orchard grass-pollen extract. *J Allergy Clin Immunol* 1990;80:591-598.

21 - Dahl R, Stender A, Rak S. Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2006;61:185-190.

22 - Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jäger S, Montagut A et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1338-1345.

23 - James LK, Shamji MH, Walker SM, Wilson DR, Wachholz PA, Francis JN et al. Long-term tolerance after allergen immunotherapy is accompanied by selective persistence of blocking antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:509-516.

24 - Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Sussman G, Melac M et al. Post-treatment efficacy of discontinuous treatment with 300IR 5-grass pollen sublingual tablet in adults with grass pollen-induced allergic rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy* 2013;43:568- 577.

25 - Casale TB, Busse WW, Kline JN, Ballas ZK, Moss MH, Townley RG et al. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweedinduced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:134-140.

26 - Ott H, Sieber J, Brehler R, Fölster-Holst R, Kapp A, Klimek L et al. Efficacy of grass pollen sublingual immunotherapy for three consecutive seasons and after cessation of treatment: the ECRIT study. *Allergy* 2009;64:1394- 1401.

27 - Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A et al. Specific immunotherapy has long-term

- preventive effect of seasonal and perennial asthma;10- year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007;62: 943-948.
- 28 - Stelmach I, Sobocińska A, Majak P, Smejda K, Jerzyńska J, Stelmach W. Comparison of the longterm efficacy of 3- and 5-year house dust mite allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:274-278.
- 29 - 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;123:167-173.

## Contra-indicaties en risicofactoren bij AIT

### Uitgangsvraag

Wat zijn de absolute en relatieve contra-indicaties en risicofactoren die geëvalueerd dienen te worden voordat er gestart wordt met allergeen immunotherapie?

### Aanbeveling

#### Astma

Gecontroleerd astma is geen contra-indicatie voor het starten met AIT bij de AR patiënt.

Controleer astma voorafgaand aan het starten met AIT omdat ongecontroleerd astma een risicofactor is voor zowel SCIT als SLIT.

#### Zwangerschap

Start geen AIT tijdens een zwangerschap.

Onderhoudsdosering AIT kan wel doorgezet worden tijdens een zwangerschap (op de bereikte dosering).

Start geen immunotherapie bij patiënten met ernstig of ongecontroleerd astma; actieve systemische auto-immuunziekten; actieve maligniteiten. Zorgvuldige evaluatie van voordelen en risico's zijn nodig bij bèta-blokkeergebruik, ernstige cardiovasculaire ziekte, andere auto-immuunziekten, ernstige psychiatrische ziektes, slechte compliance en immunodeficiëntie. Individuele patiëntcondities moeten worden beschouwd teneinde te besluiten om AIT voor te schrijven en de SmPC moet worden nagezien voor product-specifieke contra-indicaties.

### Overwegingen

#### Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs varieert tussen evidence level I en V. De graad van aanbeveling varieert tussen graad A en graad D. Eén van de conclusies is gebaseerd op expert opinion evenals alle genoemde absolute en relatieve contra-indicaties.

Er zijn vele artikelen die gaan over contra-indicaties (zie tabel). Helaas is er geen level of evidence aan gehangen omdat het vooral gaat over expert opinion van de task force van de EAACI met aanbevelingen die ook uit de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) zijn gehaald.

#### Professioneel perspectief: Allergie voor huisdieren en immunotherapie

Officieel staat het hebben van huisdieren waar iemand allergisch voor is, niet als contra-indicatie benoemd in de EAACI guidelines of productinformatie van de allergeen immunotherapiepreparaten. Toch wordt bij elke studie naar het effect van allergeen immunotherapie, dit als contra-indicatie voor deelname aan de studie wel gehanteerd. De rationale hierachter is dat de allergische klachten van een patiënt met een allergie voor kat of hond, die ook thuis aanwezig zijn, dermate erg kunnen zijn of de klachten van een pollenallergie kunnen verergeren zodat het effect van allergeen immunotherapie tegen kan vallen. Tevens is bekend dat er meer risico is op allergische bijwerkingen indien de blootstelling aan een allergeen hoog is (net zoals bij hooikoortspatiënten



op dagen dat er extreem veel pollen in de lucht zijn en er allergeen immunotherapie wordt gegeven). Daarom adviseert deze werkgroep om het hebben van een huisdier, waar iemand voor gesensibiliseerd is en klachten ervaart, te beschouwen als een contra-indicatie voor het volgen van AIT.

### Rationale van de aanbeveling

Het argument dat het meeste doorweegt bij het bepalen van de eventuele bezwaren tegen het starten met allergeen immunotherapie, is het evalueren van de aanwezige relatieve en absolute contra-indicaties bij de individuele patiënt. Bij een relatieve contra-indicatie dient de winst van AIT (klinisch gunstig effect, ook op de lange termijn) afgewogen te worden met het eventueel optreden van bijwerkingen bij de patiënt door die contra-indicatie. Bij het bestaan van een absolute contra-indicatie mag er niet met AIT behandeld gaan worden. Waar EAACI consequent spreekt over ernstig óf ongecontroleerd astma als contra-indicatie is de werkgroep van mening dat als astma (hoe ernstig ook) gecontroleerd is en doorlopend geëvalueerd wordt, het geen contra-indicatie meer is voor AIT. Daarom is gekozen in onze aanbeveling ernstig astma niet als contra indicatie over te nemen.

## **Onderbouwing**

### **Achtergrond**

Ten aanzien van het patiënten perspectief is informatie over contra-indicaties bij het voorschrijven of verstrekken van allergeen immunotherapie cruciaal voor de patiëntveiligheid. Patiënten met bepaalde aandoeningen kunnen complicaties krijgen door het gebruik van verkeerd toegediende geneesmiddelen. Tevens kunnen er frequenter of ernstiger bijwerkingen ontstaan bij het bestaan van bepaalde condities.

Een contra-indicatie is een op voorhand bekende indicatie om niet te starten met therapie. Voorbeelden van contra-indicaties kunnen zijn instabiel of ernstig astma, maligniteit, cardiovasculaire ziekte of zwangerschap. Altijd dienen bij elke patiënt de absolute en relatieve contra-indicaties van allergeen immunotherapie (AIT) geëvalueerd te worden, om te zien of het risico van allergeen immunotherapie het verwachte gunstige klinische effect niet overtreft.

### **Conclusies**

|  |   |
|--|---|
| Evidence level V<br>Graad D  | <p><u>Absolute contra-indicaties om te starten met AIT</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Ongecontroleerd of ernstig astma</li><li>• Actieve, systemische auto-immuunziekten (niet reagerend op therapie)</li><li>• Actieve maligniteit</li><li>• Zwangerschap (een eenmaal gestarte AIT mag doorgegeven worden, indien er geen complicaties of bijwerkingen in het verleden zijn geweest)</li></ul> <p><u>Relatieve contra-indicaties om te starten met AIT</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Deels gecontroleerd astma</li><li>• Bèta-blokkergebruik</li><li>• Ernstige cardiovasculaire ziekte</li><li>• Systemische auto-immuunziekten in remissie of orgaan-specifieke auto-immuunziekten</li><li>• Ernstige psychiatrische aandoeningen</li><li>• Slechte compliance</li><li>• Primaire en secundaire immuundeficiënties</li><li>• Voorgeschiedenis van ernstige systemische reacties op AIT</li></ul> <p><i>Ref. EAACI guidelines on allergen Immunotherapy, 2017</i></p> |
| Geen input op sterkte van de aanbeveling vanuit de internationale richtlijn. |   |

|  |  |
|--|--|
| Evidence level I<br>Graad A  | <p><u>Astma</u></p> <p>Gecontroleerd astma is geen contra-indicatie voor het starten van AIT bij patiënten met AR.</p> <p><i>Ref. EAACI guidelines on allergen Immunotherapy, 2017</i></p> |
| Sterke aanbeveling gebaseerd op lage risk-of-bias studies (4). Daarnaast is het bewijs beschreven in astma AIT systematische review (4). |  |

|  |  |
|--|--|
| Evidence level III<br>Graad C  | <p><u>Astma</u></p> <p>Het wordt aanbevolen dat astma gecontroleerd wordt voor het starten met AIT omdat ongecontroleerd astma een risicofactor is voor zowel SCIT als SLIT.</p> <p><i>Ref. EAACI guidelines on allergen Immunotherapy, 2017</i></p> |
| Gebaseerd op expert opinion van de taskforce van de EAACI en observationele studies. |  |

|   |  |
|---|--|
| Evidence level V<br>Graad D   | <u>Zwangerschap</u><br>Systemische reacties en de behandeling ervan kan mogelijk de foetus en moeder schade doen waardoor het wordt aangeraden om niet te starten met AIT tijdens de zwangerschap.<br><i>Ref. EAACI guidelines on allergen Immunotherapy, 2017</i> |
| Expert opinion EAACI-taskforce; Gebaseerd op het feit dat het risico van een evt. optreden van een allergische reactie op AIT en daardoor schade voor de foetus, niet opweegt tegen de voordelen die AIT kan hebben voor de moeder. |  |

|  |  |
|--|--|
| Evidence level III<br>Graad C  | <u>Zwangerschap</u><br>Onderhoudsdosering AIT kan worden doorgezet (op de bereikte dosering) tijdens zwangerschap.<br><i>Ref. EAACI guidelines on allergen Immunotherapy, 2017</i> |
| Zwakke aanbeveling gebaseerd op één cohortstudie (13) en één case serie (17) |  |

## Samenvatting literatuur

In de EAACI richtlijn (1) is een samenvattingstabel gemaakt met alle mogelijke absolute en relatieve contra-indicaties (tabel 1).

|  |
|--|
| Absolute contra-indicaties om te starten met AIT zijn:   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ongecontroleerd of ernstig astma</li> <li>• Actieve, systemische auto-immuunziekten (niet reagerend op therapie)</li> <li>• Actieve maligniteit</li> <li>• Zwangerschap (een eenmaal gestarte AIT mag doorgegeven worden, indien er geen complicaties of bijwerkingen in het verleden zijn geweest)</li> </ul>  |
| Relatieve contra-indicaties (met voorzichtigheid starten, wanneer de voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's in de individuele patiënt) zijn:  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• Deels gecontroleerd astma</li> <li>• Bèta-blokkeergebruik</li> <li>• Ernstige cardiovasculaire ziekte</li> <li>• Systemische auto-immuunziekten in remissie of orgaan-specifieke auto-immuunziekten</li> <li>• Ernstige psychiatrische aandoeningen</li> <li>• Slechte compliance</li> <li>• Primaire en secundaire immuundeficiënties</li> <li>• Voorgeschiedenis van ernstige systemische reacties op AIT.</li> </ul> |

Tabel 1. Relatieve en absolute contra-indicaties voor allergeen immunotherapie.

### *Aanwezigheid van astma*

Astma komt veel voor in patiënten met AR (2). Het is niet van invloed op de effectiviteit van AIT (3) bij AR en AIT

kan ook verbetering van de astma geven (4). Wanneer astma onder controle is, zal mild tot matig ernstig astma niet meer kans op bijwerkingen geven (Graad A bewijs) (4,5). Er moet gelet worden op controle van de astma, alvorens te starten met AIT. Ongecontroleerd of ernstig astma zijn absolute contra-indicaties voor AIT (6-12).

### *Zwangerschap*

Er is één prospectieve studie naar de veiligheid van AIT bij zwangerschap (13) en een aantal retrospectieve studies die suggereren dat er geen groter risico is op prematuriteit, aangeboren afwijkingen en overige afwijkende uitkomst van vrouwen die tijdens de zwangerschap AIT ondergingen (14). De balans tussen voordeel en mogelijk risico bij zwangere vrouwen dient besproken te worden met de individuele patiënt. Systemische reacties en de behandeling ervan kan mogelijk de foetus en moeder schade doen. Daarom wordt geadviseerd niet te starten met AIT tijdens zwangerschap (Graad D bewijs), maar kan er wel doorgedaan worden bij een eerder ongecompliceerd beloop tijdens de graviditeit en borstvoeding (Graad C bewijs), in overeenstemming met de patiënt en de verloskundig-verantwoordelijke zorgverlener.

## **Zoeken en selecteren**

De EAACI richtlijn is gebruikt als basis voor het beantwoorden van de uitgangsvraag. De methodologie staat uitgelegd in het onderdeel 'verantwoording van deze richtlijn'. In mei 2020 is de zoekstrategie herhaald om te kijken of er recent nog relevante publicaties zijn geweest. Er is hiermee geen aanvullende literatuur geïncludeerd.

## **Verantwoording**

Laatst beoordeeld : 06-06-2021

Laatst geautoriseerd : 06-06-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## **Referenties**

- 1 - Roberts G., et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy*, 2018, 73.4: 765-798.
- 2 - Dhami S, Nurmatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M, Zaman H et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72; 1597-1631.
- 3 - Bufe A, Ziegler-Kirbach E, Stoeckmann E, Heidemann P, Gehlhar K, Holland-Letz T et al. Efficacy of sublingual swallow immunotherapy in children with severe grass pollen allergic symptoms: a double-blind placebocontrolled study. *Allergy* 2004;59:498-504.
- 4 - Dhami S, Kakourou A, Asamoah F, Agache I, Lau S, Marek J et al. Allergen immunotherapy for allergic asthma: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72; 1825-1848.
- 5 - Virchow JC, Backer V, Kuna P, Prieto L, Nolte H, Villesen HH et al. Efficacy of a House Dust Mite Sublingual Allergen Immunotherapy Tablet in Adults With Allergic Asthma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:1715-1725.
- 6 - Kristiansen M, Dhami S, Netuveli G, Halken S, Antonella M, Roberts G et al. Allergen immunotherapy for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:18-29.
- 7 - Campo P, Rondón C, Gould HJ, Barrionuevo E, Gevaert P, Blanca M. Local IgE in non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2015;45:872-881.
- 8 - Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ et al. Clinical Contraindications to Allergen Immunotherapy: an EAACI Position Paper. *Allergy* 2015;70:897-909.
- 9 - Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:S1-55.
- 10 - Bousquet J, Hejjaoui A, Dhivert H, Clauzel AM, Michel FB. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides

- pteronysinus extract: systemic reactions during the rush protocol in patients suffering from asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989;83:797-780.
- 11 - 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.
- 12 - Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM, Immunotherapy Committee AAOAA, and Immunology: Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing;1990-2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113: 1129-1136.
- 13 - Shaikh WA, Shaikh SW. A prospective study on the safety of sublingual immunotherapy in pregnancy. *Allergy* 2012;67:741-743.
- 14 - Larenas-Linnemann DE, Hauswirth DW, Calabria CW, Sher LD, Rank MA. American Academy of Allergy, Asthma & Immunology membership experience with allergen immunotherapy safety in patients with specific medical conditions. *Allergy Asthma Proc* 2016;37: e112-e122.
- 15 - Calderon MA, Simons FE, Malling HJ, Lockey RF, Moingeon P, Demoly P. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy* 2012;67:302-311.
- 16 - Amin HS, Liss GM, Bernstein DI. Evaluation of nearfatal reactions to allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:169-175.
- 17 - Metzger WJ, Turner E, Patterson R. The safety of immunotherapy during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol* 1978;61:268-272.
- 18 - Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto- Rhinolaryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int* 2014;23:282-319

## Tussentijds staken bij AIT

### Uitgangsvraag

Bij welke bijwerkingen dient de allergeen immunotherapie tussentijds te worden gestaakt?

### Aanbeveling

*Aanbevelingen zowel voor SCIT als SLIT*

#### A. Risicofactoren van bijwerkingen

Start bij patiënten met astma alleen met AIT als de astma voldoende gecontroleerd is, daar ongecontroleerd astma een risicofactor is voor ernstige bijwerkingen van AIT.

#### C. (tussentijds) staken van AIT in verband met bijwerkingen

Evalueer bij optreden van bijwerkingen, nogmaals de voordelen en de risico's van AIT en besluit in samenspraak met de patiënt om de therapie te staken of voort te zetten. Dit besluit en de voortgang van de therapie dienen in overeenstemming te zijn met de SmPC.

*Aanbevelingen specifiek voor subcutane allergeen immunotherapie*

#### A. Risicofactoren van bijwerkingen

Observeer de patiënt gedurende minimaal 30 minuten na elke SCIT injectie.

#### B. Voorkomen van bijwerkingen

Overweeg over te stappen op een alternatief product wanneer er bij SCIT met aluminium hydroxide bevattende producten subcutane granulomen ontstaan.

#### B. Voorkomen van bijwerkingen

Draag bij toepassing van SCIT zorg voor toediening door een competent medisch team en de aanwezigheid van een arts, die getraind is in het herkennen en behandelen van anafylaxie en onmiddellijke toegang heeft tot reanimatieapparatuur

*Aanbevelingen specifiek voor sublinguale allergeen immunotherapie*

#### A. Risicofactoren van bijwerkingen

Observeer de patiënt gedurende minimaal 30 minuten na de eerste dosis van een smelttablet.

#### B. Voorkomen van bijwerkingen

Draag bij het toedienen van de eerste dosis SLIT zorg voor een competent medisch team en de aanwezigheid van een arts, die getraind is in het herkennen en behandelen van anafylaxie en onmiddellijke toegang heeft tot reanimatieapparatuur.

#### C. (tussentijds) staken van AIT in verband met bijwerkingen

Informeer patiënten die SLIT ondergaan, over het herkennen en managen van (ernstige) allergische bijwerkingen. Informeer patiënten ook over wat te doen als een dosis is vergeten en wanneer SLIT tijdelijk onderbroken dient te worden (bijvoorbeeld bij orofaryngeale laesies).

## Stop definitief met AIT als (expert opinion van de EAACI taskforce, richtlijnwerkgroep en gegevens van de SmPC):

### *SCIT*

- \* als er absolute contra-indicaties zijn ontstaan
- \* als de patiënt niet compliant is, dat wil zeggen niet regelmatig op afspraak komt of de verplichte wachttijd in de spreekkamer niet in acht neemt
- \* bij het optreden van een systemische anafylactische reactie voor de tweede keer.

### *SLIT*

- \* als er absolute contra-indicaties zijn ontstaan
- \* als de patiënt niet compliant is, dat wil zeggen niet regelmatig op afspraak komt of de verplichte wachttijd in de spreekkamer niet in acht neemt
- \* bij het optreden van een systemische anafylactische reactie voor de tweede keer
- \* het ontstaan van ernstige bijwerkingen zoals klachten verdacht van eosinofiele oesofagitis bij het innemen van de smelttabletten.

## **Overwegingen**

### Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs van de beantwoording van deze uitgangsvraag varieert de level of evidence van I tot en met V. De graad voor aanbeveling varieert van graad A tot graad D. Het bewijs wordt geleverd door een aantal real life studies zowel met SCIT als met SLIT. De meeste praktische adviezen staan verwoord in de SmPC.

### Rationale van de aanbeveling

Het argument dat het meeste doorweegt is dat de meeste risicofactoren voor bijwerkingen van allergeen immunotherapie te maken hebben met menselijke factoren. Dit betekent dat de risicofactoren voor bijwerkingen van te voren goed moeten worden geëvalueerd en eventueel weggenomen. Dit vergt kennis van de voorschrijvend arts en uitvoerige uitleg aan de patiënt, zowel mondeling als schriftelijk. Er moet gezorgd worden voor een veilige setting waarbij de AIT wordt toegediend; er is altijd de verplichte wachttijd van 30 minuten en de arts en medewerkers zijn kundig om eventueel ontstane anafylaxie te herkennen en te behandelen.

Daarnaast zijn de volgende voorwaarden opgesteld voor wanneer de AIT definitief gestaakt dient te worden:

- SCIT: als er contra-indicaties zijn ontstaan; als de patiënt niet compliant is dat wil zeggen niet regelmatig op afspraak komt of de verplichte wachttijd in de spreekkamer wacht; bij het optreden van een systemische anafylactische reactie voor de tweede keer.
- SLIT: zie SCIT; tevens het ontstaan van ernstige bijwerkingen zoals klachten van eosinofiele oesofagitis bij het innemen van de smelttabletten.

## **Onderbouwing**

### **Achtergrond**

Ten aanzien van het patiënten perspectief is informatie over bijwerkingen bij het voorschrijven of het toedienen van allergeen immunotherapie cruciaal voor de patiëntveiligheid. Daarnaast is het van belang om de patiënt goed te informeren over mogelijke redenen van het stoppen van de AIT.

Bijwerkingen zijn ongewenste of onbedoelde effecten die optreden bij een medische behandeling. Sommige bijwerkingen zoals allergische reacties zijn inherent aan het medicament (patiënt wordt behandeld met allergenen via injectie of sublinguaal) en derhalve niet altijd te vermijden.

## Conclusies

*Betreffende zowel SCIT als SLIT (zowel volwassenen als kinderen)*

|  |   |
|--|---|
|  | <p>A. Risicofactoren van bijwerkingen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aanwezigheid van allergische klachten en mogelijk allergeen blootstelling</li> <li>• Aanwezigheid van infecties</li> <li>• Mestcel aandoeningen</li> <li>• Eerdere systemische reactie op SCIT of SLIT</li> <li>• Ongecontroleerd of ernstig astma</li> <li>• Hoge mate van sensibilisatie</li> <li>• Excessieve dosisescalatie tijdens de instelfase</li> <li>• Gebruik van bètablokkers</li> <li>• Slechte injectie techniek (voor SCIT)</li> <li>• Overdosis van het allergeenextract</li> <li>• Zware lichamelijke inspanning</li> </ul> <p><i>Ref. EAACI guidelines on allergen Immunotherapy, 2017</i></p> |
| <p>Geen input op sterkte van de aanbeveling vanuit de internationale EAACI richtlijn.</p>  |   |
| <p>Evidence level III<br/>Graad C</p>  | <p><u>A. Risicofactoren van bijwerkingen</u><br/>Net als bij SCIT is bijkomend ongecontroleerd astma geassocieerd met ernstige systemische reacties na SLIT.</p> <p><i>Ref. EAACI guidelines on Allergen Immunotherapy, 2017</i></p>  |
| <p>Gebaseerd op expert opinion van de taskforce van de EAACI en observationele studies.</p>  |   |
| <p>Evidence level I<br/>Graad A</p>  | <p><u>B. Voorkomen van bijwerkingen</u><br/>Bij het ontstaan van lokale bijwerkingen, kan premedicatie met antihistaminica gestart worden om de frequentie en ernst van de lokale bijwerkingen te verminderen.</p> <p><i>Ref. EAACI guidelines on Allergen Immunotherapy, 2017</i></p>  |
| <p>Sterke aanbeveling gebaseerd op lage risk-of-bias RCT's (12, 13). Tevens betreft het consistent sterk bewijs van RCT studies.</p> |   |



|  |  |
|--|--|
| Evidence level V<br>Graad D  | <u>C. (tussentijds) staken van AIT in verband met bijwerkingen</u><br>Wanneer een ernstige bijwerking optreedt, dient de specialist de voordelen en risico's van SCIT opnieuw te evalueren met de patiënt en besluiten of de therapie voortgezet kan worden en met welke nieuwe startdosis. Dit besluit en voortgang van de therapie moet in overeenstemming zijn met de SmPC.<br><br><i>Ref. EAACI guidelines on Allergen Immunotherapy, 2017</i> |
| Gebaseerd op expert opinion uit klinische ervaring van de EAACI taskforce. |  |

### *Specifiek voor SCIT*

|  |  |
|--|--|
| Evidence level III<br>Graad C                                | <u>A. Risicofactoren van bijwerkingen</u><br>Meer dan 80 % van de bijwerkingen vonden plaats binnen 30 minuten na de injectie, een minderheid van de later optredende allergische reacties waren ernstig. Een minimale wachttijd van 30 minuten wordt geadviseerd na elke injectie met allergeenextract.<br><br><i>Ref. EAACI guidelines on Allergen Immunotherapy, 2017</i> |
| Gebaseerd op consistente data uit een observationele studie. |  |

|  |  |
|--|--|
| Evidence level V<br>Graad D                                | <u>B. Voorkomen van bijwerkingen</u><br>Als subcutane granulomen ontstaan met aluminiumhydroxide bevattende SCIT producten, kan worden aanbevolen een alternatief product zonder aluminiumhydroxide te gaan gebruiken.<br><br><i>Ref. EAACI guidelines on Allergen Immunotherapy, 2017</i> |
| Gebaseerd op expert opinion van de taskforce van de EAACI. |  |

|  |   |
|--|---|
| Evidence level III<br>Graad C  | <u>B. Voorkomen van bijwerkingen</u><br>Het wordt aanbevolen dat SCIT moet worden toegediend bij een competente medische staf met onmiddellijke toegang tot reanimatie apparatuur en met een arts getraind in het herkennen en behandelen van anafylaxie.<br><br><i>Ref. EAACI guidelines on Allergen Immunotherapy, 2017</i> |
| Gebaseerd op consistente observationele data op bijwerkingen gerapporteerd in de systematische review. |   |

### *Specifiek voor SLIT*

|   |   |
|---|---|
| <p>Evidence level III<br/>Graad C</p>   | <p><u>A. Risicofactoren van bijwerkingen</u><br/>Sporadisch zijn ernstige systemische reacties beschreven binnen 30 minuten van toediening van druppels of de smelttablet.<br/><br/><i>Ref. EAACI guidelines on Allergen Immunotherapy, 2017</i></p>  |
| <p>Gebaseerd op expert opinion van de EAACI taskforce en consistente observationele data.</p>                   |   |
| <p>Evidence level IV<br/>Graad C</p>  | <p><u>B. Voorkomen van bijwerkingen</u><br/>Voor het toedienen van de 1<sup>e</sup> dosis SLIT dient de medische setting en expertise capabel genoeg te zijn om anafylaxie adequaat te herkennen en te behandelen<br/><br/><i>Ref. EAACI guidelines on Allergen Immunotherapy, 2017</i></p> |
| <p>Gebaseerd op consistente observationele data voor bijwerkingen gerapporteerd in de systematische review.</p> |   |
| <p>Evidence level V<br/>Graad D</p>   | <p><u>Tussentijds stopzetten</u><br/>Patiënten moeten ook uitleg krijgen wat te doen als een dosis is vergeten en wanneer SLIT tijdelijk onderbroken moet worden (zoals bij oropharyngeale laesies).<br/><br/><i>Ref EAACI guidelines on Allergen Immunotherapy, 2017</i></p>               |
| <p>Gebaseerd op expert opinion van de taskforce van de EAACI.</p>   |   |

## Samenvatting literatuur

### Systemische reacties SCIT

SCIT is een veilige en goed getolereerde behandeling wanneer de injecties worden gegeven in een medische setting door getraind personeel, met speciale aandacht voor de vroege herkenning van een systemische reactie en hoe daarop te behandelen (1, 2, 3, 4). Er moet toegang zijn tot reanimatie apparatuur en een arts getraind in de management van anafylaxie (Graad C bewijs). Zie ook verderop in deze richtlijn de module 'Voorwaarden'. Systemische allergische bijwerkingen kunnen variëren van mild tot ernstige reacties van de huid, bovenste en onderste luchtwegen, gastro-intestinaal of cardiovasculair (5). In een drie jaar durende real life studie in de USA, werden bij 20 miljoen SCIT injecties, systemische reacties gerapporteerd in 0.1% van de injecties; er waren geen fatale reacties (4), deze waren eerder wel beschreven in oudere studies (6, 7). Meer dan 80% van de bijwerkingen vonden plaats binnen 30 minuten na de injectie, slechts weinige van de reacties die later optraden, waren ernstig. Daarom wordt de verplichte wachttijd van minimaal 30 minuten aangehouden (Graad C bewijs).

### *A. Risicofactoren voor bijwerkingen bij SCIT*

Een Europese real life prospectieve studie uitgevoerd door leden van de IT interest groep van de EAACI bij 4316 patiënten in Frankrijk, Duitsland en Spanje is recent gepubliceerd na deze systemische review (8,9). Het liet zien dat SCIT en SLIT voor AR in het algemeen veilig is voor kinderen en volwassenen en slechts een laag percentage systemische reacties werd gevonden. Voor SCIT, werden systemische reacties gezien bij 2.1% van alle SCIT behandelde patiënten. Onafhankelijke risicofactoren op systemische reacties bij SCIT waren het gebruik van natuurlijke (niet gestandaardiseerde) allergeenextracten, geen gebruik van standaard symptomatische allergische medicatie, ongecontroleerd astma, sensibilisatie voor huisdieren of pollen, een sneller schema dan het conventionele schema en een eerdere episode van anafylaxie op het allergeen extract (box 1) (1).

**Box 1.** Risicofactoren voor systemische reacties tijdens AIT (SCIT) voor AR op de dag van toediening (1).

- Aanwezigheid van allergische klachten en mogelijk allergeenblootstelling
- Aanwezigheid van infecties
- Mestcel aandoeningen
- Eerdere systemische reactie op SCIT of SLIT
- Ongecontroleerd of ernstig astma
- Hoge mate van sensibilisatie
- Excessieve dosisescalatie tijdens de instelfase
- Gebruik van bètablokkers
- Slechte injectie techniek
- Overdosis van het allergeenextract
- Zware lichamelijke inspanning / sauna
- Vaccinatie één week voor immunotherapie

*B. Wanneer dient SCIT gestaakt te worden bij het optreden van bijwerkingen?*

Wanneer een ernstige bijwerking optreedt, dient de specialist de voordelen en risico's van SCIT opnieuw te evalueren met de patiënt en besluiten of de AIT voortgezet kan worden (Graad D bewijs). Altijd dient stoppen van SCIT, of aanpassing van de volgende dosering te gebeuren volgens de samenvatting van het productkarakteristiek (SmPC). Roodheid, jeuk of lokale zwelling zijn lokale reacties op de injectieplaats en gebeuren vaak bij ongeveer de helft van de injecties (10). Lokale therapie (koeling of topicale corticosteroïden) of orale antihistaminica kunnen behulpzaam zijn bij deze reacties. Toename van lokale zwelling geeft geen verhoogd risico op een systemische bijwerking bij de volgende injecties (11). Bij forse lokale reacties (roodheid en/of zwelling >10 cm in diameter), adviseert de SmPC aanpassing van de dosering bij de volgende injectie. Bij het ontstaan van lokale bijwerkingen, kan premedicatie met antihistaminica gestart worden om de frequentie en ernst van deze lokale bijwerkingen te verminderen (Graad A aanbeveling). Deze aanpak verhindert echter niet het eventueel optreden van systemische bijwerkingen in de toekomst (12,13). Studies laten zien dat gemodificeerde allergeen extracten minder bijwerkingen geven (14, 15, 16, 17). Voor aluminiumhydroxide SCIT producten, zijn er granulomen beschreven als vreemd lichaam reactie, vooral ten gevolge van incorrect intradermale toediening, maar ook allergische contact dermatitis of vasculitis-achtige reacties zijn beschreven (18, 19, 20). Indien aanwezig wordt behandeling met andere aluminiumhydroxidevrije AIT preparaten aanbevolen (Graad D bewijs).

Systemische reacties SLIT

SLIT wordt beschouwd als een veilige en goed getolereerde behandeling (1, 10, 21, 22). Ernstige systemische reacties met SLIT zijn veel minder frequent dan met SCIT, hoewel het optreden van bijwerkingen in het algemeen voor beide vormen even vaak voorkomen (8, 10). In een review van 66 SLIT studies bij meer dan 4000 patiënten met meer dan 1 miljoen doseringen, werd er 1 systemische reactie per 4 behandeljaren en 1 ernstige systemische reactie per 384 behandeljaren gemeld (23). Ook de nieuwere studies laten geen nieuwe veiligheidsaspecten zien (10). Sommige ernstige reacties zijn beschreven binnen 30 minuten van toediening van druppels of de smelttablet (24). In de meeste gevallen werd SLIT niet volgens standaardprotocol toegediend

(niet-gestandaardiseerde extracten, rush protocol, excessieve allergeendosis, eerdere anafylaxie bij SCIT). Daarom is de verplichte wachttijd van minimaal 30 minuten na de eerste dosis (Graad C bewijs) in een medische setting voorgesteld en uiteindelijk aanbevolen in de SmPC. Net als bij SCIT is bijkomend ongecontroleerd astma geassocieerd met ernstige systemische reacties na SLIT. In de recente publicatie van de EAACI was het optreden van systemische reacties bij SLIT laag (1.1 % van alle SLIT-behandelde patiënten) (8, 9).

De meeste bijwerkingen zijn uiteraard thuis zonder medische observatie geweest. Patiënten dienen dan ook goed geïnstrueerd te worden hoe allergische bijwerkingen te herkennen en te behandelen zijn, vooral de ernstige reacties (Graad D bewijs). Patiënten moeten ook uitleg krijgen wat te doen als een dosis is vergeten en wanneer SLIT tijdelijk onderbroken moet worden (zoals bij oropharyngeale laesies) (Graad D bewijs) (1).

Wanneer een ernstige bijwerking optreedt, dient de specialist de voordelen en risico's van SLIT opnieuw te evalueren met de patiënt en besluiten of de therapie voortgezet kan worden (Graad D bewijs). Net als bij SCIT, dient het stoppen of verminderen van de dosering te gebeuren met behulp van de richtlijnen in de SmPC.

Ondergaat patiënt immunotherapie bij de huisarts, dan dient overlegd te worden met de specialist die aanvankelijk de behandeling is gestart hoe nu verder. Meestal worden de vervolg injecties eerst bij de specialist met een aangepast schema weer gegeven. Zijn er geen nieuwe bijwerkingen, dan kan de patiënt weer verder prikken bij de huisarts.

Voor SLIT, wordt een tijdelijk stop van de therapie geadviseerd in sommige situaties om de kans op bijwerkingen te voorkomen; zoals zeven dagen na een kiesextractie of orale chirurgie, tijdens genezing van een orale ulcus of open wond in de mond, tijdens een bovenste luchtweginfectie bij patiënten met astma.

### *C. risicofactoren voor bijwerkingen bij SLIT*

De frequentie van optreden van lokale bijwerkingen tijdens SLIT correleert met de dosis en wordt gerapporteerd bij 40-75% van de gebruikers, zoals tijdelijke lokale mucosale reacties (orale jeuk, gevoelloosheid, zwelling van de orale mucosa, keelirritatie) en buikpijn (22, 23, 24, 25). De meeste bijwerkingen ontstaan tijdens de initiële fase van de AIT, meestal in de eerste drie weken. Ze worden beschouwd als mild en zelf-oplossend (24,26).

Toch leiden deze reacties tot stoppen, zoals gevonden bij 4 tot 8 % van patiënten in SLIT trials met smelttabletten (27, 28, 29, 30). Net als bij SCIT, kunnen de lokale bijwerkingen verminderen/verdwijnen door de inname van orale antihistaminica vooraf (Graad A bewijs).

### *D. hoe kunnen bijwerkingen bij SLIT worden voorkomen?*

Voor SLIT, wordt een tijdelijk stop van de therapie geadviseerd in sommige situaties om de kans op bijwerkingen te voorkomen; zoals zeven dagen na een kiesextractie of orale chirurgie, tijdens genezing van een orale ulcus of open wond in de mond, tijdens een bovenste luchtweginfectie bij patiënten met astma.

### *E. wanneer dient SLIT gestaakt te worden bij het optreden van bijwerkingen?*

Wanneer een ernstige bijwerking optreedt, dient de specialist de voordelen en risico's van SLIT opnieuw te evalueren met de patiënt en besluiten of de AIT voortgezet kan worden (Graad D bewijs). Net als bij SCIT, dient het stoppen of verminderen van de dosering te gebeuren met behulp van de richtlijnen in de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC). Ondergaat patiënt allergeen immunotherapie bij de huisarts, dan dient overlegd te worden met de specialist die aanvankelijk de behandeling is gestart hoe nu verder.

## **Zoeken en selecteren**

De EAACI richtlijn is gebruikt als basis voor het beantwoorden van de uitgangsvraag. De methodologie staat

uitgelegd in het onderdeel 'Verantwoording van deze richtlijn'. In mei 2020 is deze zoekstrategie herhaald om te zien of recent gepubliceerde artikelen extra geïncludeerd moeten worden om de beantwoording van deze uitgangsvraag compleet te maken. Er is hiermee geen aanvullende literatuur geïncludeerd.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 06-06-2021

Laatst geautoriseerd : 06-06-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in IgE-mediated allergic diseases: S2k Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the Medical Association of German Allergologists (AeDA), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the German Society of Dermatology (DDG), the German Society of Oto-RhinoLaryngology, Head and Neck Surgery (DGHNO-KHC), the German Society of Pediatrics and Adolescent Medicine (DGKJ), the Society for Pediatric Pneumology (GPP), the German Respiratory Society (DGP), the German Association of ENT Surgeons (BV-HNO), the Professional Federation of Paediatricians and Youth Doctors (BVKJ), the Federal Association of Pulmonologists (BDP) and the German Dermatologists Association (BVDD). *Allergo J Int* 2014;23:282-319.
- 2 - Cox L, Calderon M, Pfaar O. Subcutaneous allergen immunotherapy for allergic disease: examining efficacy, safety and cost-effectiveness of current and novel formulations. *Immunotherapy* 2012;4:601-616.
- 3 - Malling HJ. Minimising the risks of allergen-specific injection immunotherapy. *Drug Saf* 2000;23:323-332.
- 4 - Epstein TG, Liss GM, Murphy-Berendts K, Bernstein DI. Immediate and delayed-onset systemic reactions after subcutaneous immunotherapy injections: ACAAI/AAAAI surveillance study of subcutaneous immunotherapy: year 2. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:426-431.e1.
- 5 - Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization subcutaneous immunotherapy systemic reaction grading system. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:569-74, 574.e1-574.e7.
- 6 - 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.
- 7 - Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM, Immunotherapy Committee AAOAA, and Immunology: Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing;1990-2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113: 1129-1136.
- 8 - Calderon MA, Vidal C, Rodriguez del Rio P, Just J, Pfaar O, Tabar AI et al. European Survey on Adverse Systemic Reactions in Allergen Immunotherapy (EASSI): a real-life clinical assessment. *Allergy* 2017;72:462-472.
- 9 - Rodríguez del Río P, Vidal C, Just J, Tabar AI, SanchezMachin I, Eberle P et al. The European survey on adverse systemic reactions in allergen immunotherapy (EASSI): a paediatric assessment. *Pediatr Allergy Immunol* 2017;28:60-70.
- 10 - Dhami S, Nurmatov U, Arasi S, Khan T, Asaria M, Zaman H et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72: 1597-1631.
- 11 - Kelso JM. The rate of systemic reactions to immunotherapy injections is the same whether or not the dose is reduced after a local reaction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;92:225-227.
- 12 - Nielsen L, Johnsen CR, Mosbech H, Poulsen LK, Malling HJ. Antihistamine premedication in specific cluster immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1207-1213.
- 13 - Reimers A, Hari Y, Müller U. Reduction of side-effects from ultrarush immunotherapy with honeybee venom by pretreatment with fexofenadine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy* 2000;55:484-488.
- 14 - Brehler R, Klimek L, Pfaar O, Hauswald B, Worm M, Bieber T. Safety of a rush immunotherapy build-up schedule with depigmented polymerized allergen extracts. *Allergy Asthma Proc* 2010;31:e31-38.
- 15 - Cardona R, Lopez E, Beltran J, Sanchez J. Safety of immunotherapy in patients with rhinitis, asthma or atopic dermatitis

using an ultrarush buildup. A retrospective study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2014;42:90-95.

- 16 - Casanovas M, Martin R, Jimenez C, Caballero R, FernandezCaldas E. Safety of an ultra-rush immunotherapy buildup schedule with therapeutic vaccines containing depigmented and polymerized allergen extracts. *Int Arch Allergy Immunol* 2006;139:153-158.
- 17 - Casanovas M, Martin R, Jimenez C, Caballero R, FernandezCaldas E. Safety of immunotherapy with therapeutic vaccines containing depigmented and polymerized allergen extracts. *Clin Exp Allergy* 2007;37:434-440.
- 18 - Vogelbruch M, Nuss B, Körner M, Kapp A, Kiehl P, Bohm W. Aluminium-induced granulomas after inaccurate intradermal hyposensitization injections of aluminiumadsorbed depot preparations. *Allergy* 2000;55:883-887.
- 19 - Netterlid E, Hindsén M, Björk J, Ekqvist S, Güner N, Henricson KA et al. There is an association between contact allergy to aluminium and persistent subcutaneous nodules in children undergoing hyposensitization therapy. *Contact Dermatitis* 2009;60:41-49.
- 20 - Frost L, Johansen P, Pedersen S, Veien N, Ostergaard PA, Nielsen MH. Persistent subcutaneous nodules in children hyposensitized with aluminium-containing allergen extracts. *Allergy* 1985;40:368-372.
- 21 - Radulovic S, Calderon MA, Wilson D, Durham S. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;(12):CD002893.
- 22 - Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Bonini S et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J* 2014;7:6.
- 23 - Cox LS, Larenas Linnemann D, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson HS. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:1021-1035.
- 24 - Calderon MA, Simons FE, Malling HJ, Lockey RF, Moingeon P, Demoly P. Sublingual allergen immunotherapy: mode of action and its relationship with the safety profile. *Allergy* 2012;67:302-311.
- 25 - Passalacqua G, Baena-Cagnani CE, Bousquet J, Canonica GW, Casale TB, Cox L et al. Grading local side effects of sublingual immunotherapy for respiratory allergy: speaking the same language. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:93-98.
- 26 - Halcken S, Agertoft L, Seidenberg J, Bauer CP, Payot F, Martin-Muñoz MF et al. Five-grass pollen 300IR SLIT tablets: efficacy and safety in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:970-976.
- 27 - Didier A, Malling HJ, Worm M, Horak F, Jäger S, Montagut A et al. Optimal dose, efficacy, and safety of once-daily sublingual immunotherapy with a 5-grass pollen tablet for seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:1338-1345.
- 28 - Dahl R, Stender A, Rak S. Specific immunotherapy with SQ standardized grass allergen tablets in asthmatics with rhinoconjunctivitis. *Allergy* 2006;61:185-190.
- 29 - Blaiss M, Maloney J, Nolte H, Gawchik S, Yao R, Skoner DP. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:64-71, 71.e1-4.
- 30 - Mosbech H, Deckelmann R, de Blay F, Pastorello EA, Trebas-Pietras E, Andres LP et al. Standardized quality (SQ) house dust mite sublingual immunotherapy tablet (ALK) reduces inhaled corticosteroid use while maintaining asthma control: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:568-575.e7.
- 31 - Amin HS, Liss GM, Bernstein DI. Evaluation of nearfatal reactions to allergen immunotherapy injections. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:169-175.

## Allergie immunotherapie en astma

Deze module is onderverdeeld in drie submodules:

2.1 Astma criteria bij kinderen en volwassenen

2.2 Astmacontroles bij kinderen en volwassenen tijdens allergeen immunotherapie

2.3 Verwijzing naar longarts of kinderarts voorafgaand aan AIT

### Verantwoording

Laatst beoordeeld : 06-06-2021

Laatst geautoriseerd : 06-06-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

## Astma criteria bij kinderen en volwassenen

### Uitgangsvraag

Welke criteria kunnen worden gehanteerd bij het bevestigen of uitsluiten van de diagnose (atypisch) astma bij kinderen en volwassenen met allergische rhinitis?

### Aanbeveling

Voer voorafgaand aan start AIT een gerichte astma anamnese en longfunctieonderzoek uit om een nog niet bekend astma op te sporen of de mate van controle van een bekend astma te onderzoeken. Verwijs laagdrempelig naar een longarts of kinderarts.

Hanteer bij het bevestigen of uitsluiten van de diagnose astma de astma criteria zoals beschreven in de GINA Guidelines 2020.

Voer longfunctieonderzoek met spirometrie of flowvolumecurve uit alvorens het starten met AIT om een longfunctie van een  $FeV1 < 75\%$  uit te sluiten.

Voer sensibilisatieonderzoek voor klinisch relevante inhalatie-sensibilisaties uit voor het starten met AIT.

### Overwegingen

#### Kwaliteit van bewijs

Voor de criteria van astma is de kwaliteit van bewijs redelijk maar heerst wel een algehele consensus. Daarom geldt hiervoor een sterke aanbeveling. Dit geldt evenzeer voor het verrichten van longfunctie- alsook voor sensibilisatie onderzoek voorafgaand aan het starten met allergeen immunotherapie; daarom wordt ook dit aanbevolen.

#### Professioneel Perspectief

Hoewel volgens de geanalyseerde literatuur luchtweghyperreactiviteit aangetoond middels een provocatietest, ook voor kinderen een astma criterium is, wordt dit in de praktijk niet altijd gezien. Hyperreactiviteit ontbreekt frequent bij kinderen met astma en wordt in de Nederlandse praktijk nog zelden gemeten. Ook reversibiliteit ontbreekt in asymptomatische kinderen meestal, er is dan immers ook weinig of geen obstructie. Men dient hier rekening mee te houden bij het interpreteren van de astmacriteria bij kinderen.

#### Balans van gewenste en ongewenste effecten

Astma diagnostiek zoals longfunctieonderzoek en anamnese is weinig belastend voor de patiënt en kan belangrijke risico's helpen voorkomen.

#### Kosten en middelen

Een longfunctieafdeling moet beschikbaar zijn in het centrum waar de AIT behandeling gegeven wordt. Zo nodig dient verwezen te worden naar een kinderarts of longarts (zie ook de module 'Verwijzing voorafgaand aan AIT').



## Rationale van de aanbeveling

Criteria voor het stellen van de diagnose astma zijn vast omschreven en wetenschappelijk zeer goed gefundeerd vastgesteld. Longfunctie- en sensibilisatie onderzoek zijn een conditio sine qua non voorafgaand aan het starten van allergeen immunotherapie.

## Onderbouwing

### Achtergrond

Qua prevalentie komen astma én allergische rhinitis vaak samen voor bij volwassenen en kinderen. Zo heeft 70–90% van de patiënten met astma ook allergische rhinitis (AR), en 40–50% van de patiënten met AR óók astma (1,2). Daarnaast is AR een onafhankelijk risicofactor voor de ontwikkeling van astma (3,4,6). De diagnose astma is relevant in het kader van het toepassen van allergeen immunotherapie. Een niet erkend, gemist astma of astma dat slecht of niet adequaat onder controle is, is een contra-indicatie voor allergeen immunotherapie (5,11). Daarom moet voorafgaand aan het starten met allergeen immunotherapie worden geïnventariseerd of er een verdenking op astma is door het uitvragen van astmaklachten. Het bevestigen dan wel uitsluiten van de diagnose astma geschiedt volgens de internationale richtlijnen (GINA richtlijn 2020 (6)). Daarna wordt geëvalueerd wat de impact is van de eventuele allergische sensibilisatie op de astmasymptomen en mate van astmacontrole. Echter is het herkennen van astma op basis van de bekende criteria niet altijd gemakkelijk en kunnen patiënten zich presenteren met atypische klachten (matige perceptie van luchtwegbeperkende klachten, verminderde fitheid en - fysieke activiteit). Het herkennen van onderliggend astma voorafgaand aan allergeen immunotherapie is echter belangrijk omdat astma een risico is voor anafylactische reacties tijdens toedienen van AIT.

### Conclusies

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| Kwaliteit van bewijs:<br>Hoog | Het is aangetoond dat de diagnose astma wordt gesteld op grond van anamnese en longfunctieonderzoek (spirometrie of flowvolume curve).<br><br><i>Ref: GINA Guidelines, 2020</i>  |
| Kwaliteit van bewijs:<br>Hoog | Het is aangetoond dat longfunctieonderzoek een bijdrage levert aan het stellen dan wel uitsluiten van de diagnose astma<br><br><i>Ref: Gina Guidelines, 2020</i>   |
| Kwaliteit van bewijs: -       | Experts zijn van mening dat astma diagnose, longfunctieonderzoek en analyse van sensibilisaties voor het starten met allergeen immunotherapie moeten worden uitgevoerd bij kinderen en volwassenen met een indicatie voor AIT.<br><br><i>Ref: EAACI Guidelines on allergen immunotherapy, 2017; Gina Guidelines, 2020; Pitsios et al., 2015.</i> |

### Samenvatting literatuur

Criteria voor de diagnose astma bij kinderen en volwassenen worden beschreven in zowel de GINA als de EAACI richtlijn (5,6). Na vooraf longfunctieonderzoek (normaal- en afkapwaarden voor kinderen en volwassenen (7,8)) kan een keuze worden gemaakt voor het starten van allergeen immunotherapie. De longfunctie waarde ( $FEV_1 < 75\%$ ) óf de mate van astma (ernstig of ongecontroleerd) kunnen een contra-indicatie zijn voor het starten van allergeen immunotherapie (5,10).

De criteria voor de diagnose astma bij kinderen en volwassenen worden beschreven in de GINA 2020 richtlijn:

- a. Anamnese van een typisch patroon van periodieke klachten van hoesten en/of piepend expirium en/of kortademigheid, variabel in tijd en intensiteit, optredend of verergerend 's nachts of bij het ontwaken alsook bij virale infecties en uitgelokt door inspanning, lachen, allergeenexpositie (inclusief sigarettenrook) of koude lucht. Tevens bij een voorgeschiedenis mét of familieanamnese ván een atopische aandoening en/of astma (6).
- b. Een reversibiliteit aangetoond in een longfunctie voor en na Salbutamol 800 mcg (GLI-2012 longfunctiewaarden (7)). Voor volwassenen geldt een reversibiliteit van 12%  $FEV_1$  en 200 ml. Voor kinderen een reversibiliteit van 9-12%.
- c. Luchtweghyperreactiviteit aangetoond middels een provocatietest met methacholine of histamine waarbij de  $FEV_1 > 20\%$  daalt ten opzichte van de baseline-waarde (8).

Als niet wordt voldaan aan de onder a, b en c gestelde criteria, is de diagnose astma zeer onwaarschijnlijk. Er zijn diverse factoren en fenotypes die prognostisch zijn voor de ernst van de astma. In alle gevallen moeten deze onderkend en behandeld worden.

Pitsios et al. (2015) (11) beschrijven dat het maken van een risicoschatting voorafgaand aan het starten van AIT van belang is. Astma diagnose bevestigen of uitsluiten, alsmede het uitvoeren van longfunctieonderzoek voor het starten met AIT is een belangrijk item in het vaststellen van toekomstige risico's tijdens het toedienen van AIT. Astmacontrole testen en longfunctie moeten worden beoordeeld voor het toedienen van AIT (5,11).

In de GINA richtlijn (6) wordt aanvullend het belang van sensibilisatie analyse onderstreept. Allergische rhinitis is een veel voorkomende co morbiditeit is van astma, waardoor het volgens experts uit de GINA taskforce raadzaam is de bijdrage van allergische sensibilisaties (gras-, boompollen en HSM) vooraf aan AIT te analyseren omdat aanwezigheid van klinisch relevante inhalatie-sensibilisaties de diagnose astma waarschijnlijker maakt.

## Zoeken en selecteren

Voor beantwoording van deze vraag is hoofdzakelijk geput uit de GINA richtlijn. Aanvullend is voor deze vraag gezocht in Pubmed.

| <b>Inclusie en exclusiecriteria:</b> |  |
|--------------------------------------|--|
| Type studies                         | <ul style="list-style-type: none"><li>• Originele studies</li><li>• Systematische review en meta-analyse met voldoende kwaliteit</li><li>• Richtlijnen</li><li>• Expert reviews</li></ul>  |
| Type patiënten                       | <ul style="list-style-type: none"><li>• Kinderen en volwassenen met verdenking van astma</li></ul>   |
| Onderwerp                            | <ul style="list-style-type: none"><li>• Criteria, astma, kinderen, volwassenen</li></ul>   |
| Exclusie criteria                    | <ul style="list-style-type: none"><li>• Originele studies met &lt;10 geïnccludeerde patiënten</li><li>• Artikelen gepubliceerd voor 2008</li><li>• Onderzoek buiten niet-westerse landen</li><li>• Case reports</li><li>• Brieven</li><li>• Editorials</li></ul> |

Na screening van titel en abstract zijn in totaal drie artikelen geïnccludeerd. Naast de GINA- en EAACI-richtlijnen (5,6) is ook de studie van Pitsios (10) opgenomen voor het beantwoorden van de vooraf gestelde vraag.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 06-06-2021

Laatst geautoriseerd : 06-06-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

## Referenties

- 1 - Bresciani M, Paradis L, Des Roches A, Vernhet H, Vachier I, Godard P et al. Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2001;107: 73–80.
- 2 - Terreehorst NV, Oosting AJ, Tempels-Pavlica Z, de Monchy JGR, Buijnzeel-Koomen CAFM, Hak E et al. Prevalence and severity of allergic rhinitis in house dust miteallergic patiënten with bronchial asthma or atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1160–5.
- 3 - Pinart M, Benet M, Annesi-Maesano I, von Berg A, Berdel D, Carlsen KCL et al. Comorbidity of eczema, rhinitis, and asthma in IgE-sensitised and non-IgE-sensitised children in MeDALL: a population-based cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2014;2(2):131-140.
- 4 - Von Kobyletzki LB, Bornehag CG, Hasselgren M, Larsson M, Lindström CB, Svensson Å. Eczema in early childhood is strongly associated with the development of asthma and rhinitis in a prospective cohort. *BMC Dermatology* 2012 Jul;12(1):11.
- 5 - EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: house dust mite-driven allergic asthma 2019, van: <https://www.guidelinecentral.com/summaries/eaaci-guidelines-on-allergen-immunotherapy-house-dust-mite-driven-allergic->

asthma/

6 - Gina guidelines 2020, van: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report\\_20\\_06\\_04-1-wms.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/06/GINA-2020-report_20_06_04-1-wms.pdf)

7 - Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH et al. The ERS Global Lung Function Initiative. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95 years age range: the Global Lung Function 2012 equations. *European Respiratory Journal* 2012;40:1324-1343.

8 - Pinart M, Albang R, Maier D, Duran-Tauleria E, Mena G, Gimeno-Santos E et al. Systematic Review on the Definition of Allergic Diseases in Children: The MeDALL Study. *International Archives of Allergy and Immunology* 2015;168:110-121

9 - Gough H, Grabenhenrich L, Reich A, Eckers N, Nitsche O, Schramm D et al. Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS. *Pediatric Allergy and Immunology* 2015;26:431-437.

10 - Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy* 2015;70(8): p. 897-909.

# Astmacontroles bij kinderen en volwassenen tijdens allergeen immunotherapie

## Uitgangsvraag

Op welke wijze wordt de astma controle vervolgd tijdens allergeen immunotherapie?

## Aanbeveling

Voer Astmacontroles (gemeten via ACT/CARAT (kids)) inclusief risico-inventarisatie (ook tijdens allergeen immunotherapie) uit voor het starten van AIT, drie tot zes maanden na het starten van AIT en na afloop van de behandeling minimaal één à twee keer jaarlijks of vaker op geleide van het klachtenpatroon.

## Overwegingen

### Kwaliteit van bewijs

Voor de invloed van astmacontrole op de astma is een hooggradig bewijs aanwezig (1, 2). Ook is in de GINA voldoende bewijs gepresenteerd dat het gebruik van de genoemde gevalideerde vragenlijsten voor astmacontrole aanmoedigt. Over de frequentie van astmacontrole of het vervolgen van astmacontrole specifiek tijdens allergeen immunotherapie is enkel expert opinie gevonden. Daarbij is niet of onvoldoende onderzocht of en zo ja welke invloed astmacontrole heeft op het effect van de allergeen immunotherapie.

### Rationale van de aanbeveling

Astmacontroles tijdens astmabehandeling én ook tijdens allergeen immunotherapie moeten periodiek plaatsvinden om het effect van de allergeen immunotherapie te kunnen evalueren. Voor de invloed van astmacontrole op de astma is hooggradig bewijs aanwezig, dus daarvoor geldt een aanbeveling; echter voor de invloed van de astmacontrole op het effect op allergeen immunotherapie geldt een te laaggradig bewijs.

## Onderbouwing

### Achtergrond

Astmacontrole is gedefinieerd als de mate waarin door behandeling effect kan worden gezien op de astma van de patiënt, de afname of het volledig verdwijnen van de dagelijkse klachten van astma of de exacerbaties bij de patiënt (1). Astmacontrole omvat drie domeinen:

- Astma-symptoomcontrole
- Medicatiegebruik en inventarisatie van de aanwezige risicofactoren voor astma-exacerbaties
- Verslechtering van longfunctie of bijwerkingen van medicatie (1).

De mate van astma-symptoomcontrole kan beoordeeld worden met gebruik van gevalideerde vragenlijsten, bijvoorbeeld de ACQ (Astma Control Questionnaire) (5,7) of de C-ACT (Astma Control Test). Er is ook een specifieke gevalideerde, gecombineerde astma- en allergische rhinitis QoL-vragenlijst ontwikkeld voor volwassenen (CARAT) (8) en voor kinderen van 6 tot 12 jaar de CARATkids (3,4).

Een goede astmacontrole voor het starten en tijdens allergeen immunotherapie is van belang omdat een slechte instelling op astmamedicatie (dus groter risico op exacerbaties en longfunctieverslechtering) een contra indicatie

is voor allergeen immunotherapie (2). Bovendien bevordert een goede astmacontrole de kans op vermindering van astmamedicatiegebruik (step down methode inhalatie-steroiden). Daarnaast wordt de astmacontrole ook geëvalueerd als secundaire uitkomst voor het klinisch effect van allergeen immunotherapie (2). Het is echter onduidelijk wat de beste wijze is om astma controle te vervolgen tijdens allergeen immunotherapie.

## Conclusies

|                            |   |
|----------------------------|---|
| Kwaliteit van bewijs:<br>- | Het is aannemelijk dat gevalideerde vragenlijsten als ACQ/C-ACT/CARAT (kids) geschikt zijn voor het vervolgen van astmacontrole.<br><br><i>Ref GINA Guidelines, 2020</i>  |
| Kwaliteit van bewijs -     | Experts zijn van mening dat gevalideerde astmacontrole- én gecombineerde astma- én allergische rhinitis vragenlijsten geschikt zijn om de ziektelast en het klinisch effect van therapie te evalueren.<br><br><i>Ref GINA Guidelines, 2020</i>                                      |
| Kwaliteit van bewijs -     | Experts adviseren astmacontrole te vervolgen door gevalideerde astmacontrole- en gecombineerde astma- en allergische rhinitis vragenlijsten periodiek en voorafgaand aan elke immunotherapie sessie af te nemen.<br><br><i>Ref EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy, 2017</i> |
| Kwaliteit van bewijs:<br>- | Experts zijn van mening dat astmacontrole tijdens allergeen immunotherapie wordt aanbevolen omdat deze invloed heeft op zowel de astma als mogelijk op de toe te passen allergeen immunotherapie.<br><br><i>Ref EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy, 2017</i>                |

## Samenvatting literatuur

De mate van astma-symptoomcontrole kan worden geobjectiveerd met gevalideerde QoL-vragenlijsten. Als hulpmiddel geldt de ACQ (5,6) of de ACT. De ACQ of ACT en inventarisatie van de risicofactoren dienen idealiter periodiek plaats te vinden, voorafgaand aan de behandeling, drie tot zes maanden daarna en nadien minimaal één à twee jaarlijks of eerder op geleide van het klachtenpatroon. In Nederland wordt de ACT (astma controle test (6), zie ook [www.astmatest.nl](http://www.astmatest.nl)) gebruikt voor kinderen van 4 tot 11 jaar en voor jongeren vanaf 12 jaar. De vragenlijst kijkt retrospectief naar de afgelopen vier weken en de totaalscore geeft de astma-symptoomcontrole weer; bij de astma controle score: < 20 punten geldt: de astma is waarschijnlijk niet onder controle geweest de afgelopen vier weken. Als het aantal punten  $\geq 20$  is, betekent dit dat de astma waarschijnlijk goed onder controle is geweest de afgelopen vier weken.

De gecombineerde astma- én allergische rhinitis vragenlijst CARAT geeft een subjectieve effectevaluatie van de behandeling van astma én allergische rhinitis; dus met astma-, hooikoortsmedicatie én allergeen

immunotherapie. Voor kinderen is de CARATkids ontwikkeld; een dertienpunts-vragenlijst met visuele voorstellingen. Een dichotome schaal van uitkomst wordt gemeten op reguliere momenten, waarbij een verbetering van drie punten of meer een klinisch relevante verandering van astma of allergische rhinitis betekent met therapeutische implicaties (4).

In de EAACI-richtlijn adviseren experts de vragenlijsten voorafgaand aan elke immunotherapie sessie af te nemen (2). Of en in hoeverre de mate van astmacontrole het effect van allergeen immunotherapie beïnvloedt, is niet gevalideerd in gradaties van bewijs.

## Zoeken en selecteren

Om de hoofdvraag te beantwoorden, kon hoofdzakelijk geput worden uit de GINA richtlijn (1). Daarnaast is ook de EAACI-richtlijn (2) geraadpleegd. De referentielijsten van de relevante modules in de GINA en EAACI-richtlijnen zijn nagelopen (snowballing), hierin werden de oorspronkelijke artikelen aangaande de gevalideerde QoL-vragenlijsten (2 t/m 7) gevonden. De gewenste informatie over de praktische inhoud van de astmacontrole al of niet tijdens allergeen immunotherapie werd voldoende gevonden in deze literatuur. Gezien de verwachting van weinig aanvullend bewijs na de 2020 update van de GINA richtlijn, is geen systematische zoekactie meer uitgevoerd.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 06-06-2021

Laatst geautoriseerd : 06-06-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - GINA guidelines 2020, van: [https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report\\_-final\\_-wms.pdf](https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final_-wms.pdf)
- 2 - Agache I, Lau S, Akdis CA, Smolinska S, Bonini M, Cavkaytar O et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma. *Allergy* 2019 May;74(5):855-873.
- 3 - Borrego LM, Fonseca JA, Pereira AM, Pinto VR, Linhares D, Morais-Almeida M. Development process and cognitive testing of CARATkids - Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test for children *BMC Pediatrics* 2014;14:34-42
- 4 - Emons JAM, Flokstra BMJ, de Jong C, van der Molen T, Brand HK, Arends NJT et al. Use of the Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test (CARATkids) in children and adolescents: Validation in Dutch. *Pediatric Allergy Immunol* 2017;28:185-90.
- 5 - Juniper EF, O'Byrne PM, Guyatt GH, Ferrie PJ, King DR. Development and validation of a questionnaire to measure asthma control. *Eur Respir J* 1999;14: 902-907.
- 6 - Juniper EF, Svensson K, Mork AC, Stahl E. Measurement properties and interpretation of three shortened versions of the asthma control questionnaire. *Respiratory Medicine* 2005;99:553-558.
- 7 - Nathan RA, Sorkness CA, Kosinski M, Schatz M, Li JT, Marcus P et al. Development of the asthma control test: a survey for assessing asthma control. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:59-65.

## Verwijzing naar longarts of kinderarts voorafgaand aan AIT

### Uitgangsvraag

Wanneer dient, voorafgaand aan het starten met allergeen immunotherapie, een patiënt verwezen te worden naar de longgeneeskunde of kindergeneeskunde?

### Aanbeveling

Neem een astma anamnese af bij elke patiënt die start met allergeen immunotherapie en indien deze positief is voor een of meer van de volgende symptomen: hoesten, kortademig, piepende ademhaling, ooit een puffer of inhaler gebruikt voor lagere luchtwegklachten, voer dan ook een longfunctieonderzoek (spirometrie of flowvolumecurve) uit. Beoordeel de uitslagen in samenspraak met de longarts of kinderarts.

Indien de diagnostiek en behandeling van patiënten met astma niet binnen de competenties van de eigen discipline vallen, verwijst patiënten met een verdenking op astma of een bekend astma voorafgaand aan de behandeling minimaal eenmaal naar de longarts of kinderarts ter beoordeling van de mate van astmacontrole.

### Overwegingen

#### Kwaliteit van bewijs

Geen specifieke literatuur is gevonden.

#### Balans van gewenste en ongewenste effecten

De verwachting is dat een extra consult of onderzoek bij een longarts of kinderarts geen ongewenste effecten voor de patiënt geeft. Het komt uiteindelijk de behandeling van de patiënt ten goede.

#### Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de aanbeveling(en)

Ondanks dat de EAACI niet ingaat op het consulteren van een longarts of kinderarts, wordt aangegeven dat een ongecontroleerd astma een absolute contra-indicatie is voor AIT. Het is daarom belangrijk dat bij twijfel over de aanwezigheid van astma of de mate van controle de patiënt voorafgaand aan de start van allergeen immunotherapie wordt gezien door een longarts of kinderarts.

Experts zijn van mening dat patiënten die bekend zijn met astma voor de start van de behandeling minstens eenmaal door de longarts of kinderarts beoordeeld moeten worden om de mate van astmacontrole vast te stellen.

Zij adviseren dat bij elke patiënt die start met allergeen immunotherapie minimaal éénmaal een longfunctie wordt uitgevoerd indien de astma anamnese positief is. In de UITGANGSVRAAG modules 'Astma criteria' en 'Astmacontroles tijdens immunotherapie' worden gedetailleerde aanbevelingen gedaan over deze controle. Omdat specialisten anders dan longarts of kinderarts minder geoefend zijn in het interpreteren van de resultaten, dient de beoordeling van deze onderzoeken in samenspraak met de longarts of kinderarts te geschieden.



Door betrokkenheid van meerdere specialisten bij de start en indicatiestelling voor allergeen immunotherapie is het van belang dat er efficiënt wordt samengewerkt door de diverse betrokken specialismen. Ryan et al. (2018) benoemt dat deze verticale integratie in veel Europese landen een uitdaging is.

### Rationale van de aanbeveling

Ongecontroleerde astma is een absolute contra-indicatie voor het starten van allergeen immunotherapie. Longartsen en kinderartsen zijn het meest geoefend in het beoordelen van de aanwezigheid en of mate van controle van astma. Hierdoor is het van belang dat bij elke patiënt die start met allergeen immunotherapie minimaal éénmaal een longfunctie wordt uitgevoerd tezamen met een gestructureerde astma anamnese. De behandelaar kan, mits daartoe bekwaam, zelf deze inschatting maken maar een laagdrempelige verwijzing naar de longarts of kinderarts wordt geadviseerd. Deze aanbevelingen zijn geformuleerd op basis van expert opinie.

## **Onderbouwing**

### **Achtergrond**

De uitvoering van allergeen immunotherapie (AIT) - een jarenlange behandeling, die veel eisen stelt aan de patiënt en behandelaar - vraagt om een gedegen kennis en kunde inzake de diagnostiek, indicatiestelling en uitvoering. Daarbij horen ook de contra-indicaties zoals een niet erkend, onbehandeld of ongecontroleerd astma. De recente EAACI AIT richtlijnen geven richting aan de benodigde astmacontrole voor het geven van allergeen immunotherapie (1). In de klinische praktijk zijn verschillende medisch specialisten betrokken bij AIT, zoals een longarts, KNO-arts, kinderarts of allergoloog. Van deze specialisten wordt dus verwacht dat zij, alvorens te starten met allergeen immunotherapie, een inschatting kunnen maken over de aanwezigheid van een allergisch astma en de mate van controle. Aangeraden wordt om hiervoor samen te werken met een longarts of kinderarts.

Criteria voor verwijzing van een patiënt op deze gronden blijven echter onduidelijk.

### **Zoeken en selecteren**

Een systematisch literatuuronderzoek werd uitgevoerd om alle beschikbare literatuur over verwijzing naar kinderarts of longarts alvorens te starten met immunotherapie bij patiënten met allergisch astma te vinden. De zoekopdracht werd uitgevoerd in PubMed.

| <b>Inclusie en exclusie criteria:</b> |   |
|---------------------------------------|---|
| Type studies                          | <ul style="list-style-type: none"><li>• Originele studies</li><li>• Systematic review en meta-analyse met voldoende kwaliteit:</li></ul>  |
| Type patiënten                        | <ul style="list-style-type: none"><li>• Allergische rhinoconjunctivitis patiënten met astma</li></ul>   |
| Onderwerp                             | <ul style="list-style-type: none"><li>• Immunotherapie en astma</li></ul>   |
| Exclusie criteria                     | <ul style="list-style-type: none"><li>• Originele studies met &lt;10 geïncludeerde patiënten</li><li>• Artikelen gepubliceerd voor 2014</li><li>• Onderzoek buiten niet-westerse landen</li><li>• Case reports</li><li>• Expert opinion</li><li>• Brieven</li><li>• Editorials</li><li>• Verhalende reviews</li></ul> |

Deze systematische zoekactie leverde geen resultaten op. Er is tevens gezocht in de EAACI richtlijn en bijbehorende papers maar ook hier werd geen relevante informatie gevonden.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 06-06-2021

Laatst geautoriseerd : 06-06-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

## Referenties

- 1 - Ryan D, Gerth van Wijk RG, Angier E, Kristiansen, Zaman H, Sheikh A et al. Challenges in the implementation of the EAACI AIT guidelines: a situational analysis of current provision of Allergen Immunotherapy) Allergy 2018;73: 827-36
- 2 - Agache I, Lau S, Akdis CA, Smolinska S, Bonini M, Cavkaytar O et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: House dust mite-driven allergic asthma Allergy 2019 May;74(5):855-873.

## Voorwaarden bij AIT

Deze module is onderverdeeld in vier submodules:

- 3.1 Voorwaarden zorgverleners
- 3.2 Voorwaarden setting
- 3.3 Kennis huisartsen en specialisten
- 3.4 Verwijzen patiënten

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 06-06-2021

Laatst geautoriseerd : 06-06-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Voorwaarden zorgverleners bij AIT

### Uitgangsvraag

Wat zijn voorwaarden aan zorgverleners voor het stellen van de indicatie en het starten van allergeen immunotherapie?

### Aanbeveling

*Praktische overwegingen specifiek voor gezondheidsmedewerkers die AIT geven*

#### Training en faciliteiten

- Expertise in de diagnostiek en differentiaal diagnostiek van AR met anamnese en huidtesten/specifiek IgE-testen.
- Training in de herkenning en management van ernstige allergische reacties inclusief anafylaxie.
- Beschikbaarheid van materiaal en getraind personeel om ernstige allergische reacties te behandelen.
- Faciliteiten om patiënten minstens 30 minuten te observeren na SCIT injecties en de initiële dosis van SLIT.

#### Patiënt assessment en besluit over beste benadering

- Adequate communicatie met patiënten en/of familie over de praktische aspecten van AIT, te verwachten voordelen en mogelijk bijwerkingen.
- Identificatie van de klinische contra-indicaties voor AIT.
- Selectie van een AIT product met gedocumenteerd bewijs van effectiviteit en veiligheid, specifiek toegespitst op de individuele patiënt.
- Faciliteiten om patiënten regelmatig te evalueren, ten einde compliance te bevorderen en bijwerkingen te registreren.

#### Capaciteiten zorgverlener

- De zorgverlener dient op de hoogte te zijn en te blijven van de indicaties, contra-indicaties en bijwerkingen van allergeen immunotherapie.
- De zorgverlener dient zich voldoende bekwaam te hebben gemaakt in kennis en kunde na supervisie door een gekwalificeerde ervaringsdeskundige.
- De zorgverlener dient de mogelijkheid te hebben om allergeen immunotherapie zowel in de opstart- als de onderhoudsfase van de behandeling toe te dienen.
- De zorgverlener dient de patiënt te kunnen informeren over de voor- en nadelen van de behandeling, als ook over de duur van de behandeling.
- De zorgverlener dient op de hoogte te blijven over de ontwikkelingen in de behandelingsmogelijkheden van allergische rhinoconjunctivitis.

*Randvoorwaarden voor het toedienen van AIT*

### Het medisch beleid dient te bestaan uit:

- Handelen volgens EAACI/NVvAKI-richtlijn allergeen immunotherapie.
- Dosistoediening allergeen immunotherapie gecontroleerd door een tweede bekwaam persoon.
- Adequate overdracht naar andere arts indien van toepassing.

### In de praktijk dienen aanwezig te zijn:

- Een koelkast met temperatuurbewaking of uitleesbare thermometer (inclusief registratie temperatuurverloop).
- Adequate kamer voor de opvang van een anafylactische reactie, met mogelijkheid tot aerosoltherapie/verneveling en toegankelijkheid voor brancard.
- Materiaal voor de opvang van een anafylactische reactie, zoals noodset en infuusmateriaal.
- Een snel te raadplegen en actueel noodprotocol anafylactische reactie voor volwassenen en/of kinderen.

### Faciliteiten voor noodopvang:

- Geschoold/getraind ondersteunend personeel als observator.
- Een arts/verpleegkundig specialist/physician assistent met ervaring in opvang van anafylaxie en recente reanimatietraining op onmiddellijke afroep beschikbaar.
- Apparatuur voor bewaken patiënt (bloeddrukmeter en saturatiemeter).
- Adrenaline 1 mg/ml voor i.m. toediening en wat eventueel ook gebruikt kan worden voor aerosoltherapie/verneveling. Voor kinderen moet dan de dosis berekend worden op het gewicht (0,01 mg/ kg, met een maximum van 0,5 mg).

Zorgverleners die voldoen aan de boven gestelde voorwaarden kunnen ook de indicatie stellen voor het starten van allergeen immunotherapie.

## **Overwegingen**

### Kwaliteit van bewijs

Er is geen literatuur waardoor er geen conclusies zijn opgesteld.

### Balans van gewenste en ongewenste effecten

Het is van belang dat de toediening van AIT volgens voorgeschreven voorwaarden gaat omdat dit zowel de patiënt als de zorgverlener ten goede komt. Het gaat hierbij om voorwaarden ten aanzien van de setting maar ook ten aanzien van de zorgverleners.

### Professioneel perspectief:

De volgende praktische overwegingen specifiek voor gezondheidsmedewerkers die AIT geven zijn opgesteld:

#### *Training en faciliteiten*

- Expertise in de diagnostiek en differentiaal diagnostiek van AR met anamnese en huidtesten/specifiek IgE

testen

- Training in de herkenning en management van ernstige allergische reacties inclusief anafylaxie
- Beschikbaarheid van materiaal en getraind personeel om ernstige allergische reacties te behandelen
- Faciliteiten om patiënten minstens 30 minuten te observeren na SCIT injecties en de initiële dosis van SLIT

#### *Patiënt assessment en besluit over beste benadering*

- Adequate communicatie met patiënten en/of familie over de praktische aspecten van AIT, te verwachten voordelen en mogelijk bijwerkingen
- Identificatie van de klinische contra-indicaties voor AIT
- Selectie van een AIT product met gedocumenteerd bewijs van effectiviteit en veiligheid, specifiek toegespitst op de individuele patiënt
- Faciliteiten om patiënten regelmatig te evalueren, ten einde compliance te bevorderen en bijwerkingen te registreren

#### *Capaciteiten zorgverlener*

- De zorgverlener dient op de hoogte te zijn en te blijven van de indicaties, contra-indicaties en bijwerkingen van allergeen immunotherapie
- De zorgverlener dient zich voldoende bekwaam te hebben gemaakt in kennis en kunde na supervisie door een gekwalificeerde ervaringsdeskundige
- De zorgverlener dient de mogelijkheid te hebben om allergeen immunotherapie zowel in de opstart – als de onderhoudsfase van de behandeling toe te dienen
- De zorgverlener dient de patiënt te kunnen informeren over de voor – en nadelen van de behandeling, als ook over de duur van de behandeling
- De zorgverlener dient op de hoogte te blijven over de ontwikkelingen in de behandelingsmogelijkheden van allergische rhinitis

De volgende randvoorwaarden zijn opgesteld voor het toedienen van AIT:

*Het medisch beleid dient te bestaan uit:*

- Handelen volgens EAACI/NVvAKI-richtlijn immunotherapie
- Dosistoediening immunotherapie gecontroleerd door een tweede bekwaam persoon
- Adequate overdracht naar andere arts indien van toepassing

*In de praktijk dienen aanwezig te zijn:*

- Een koelkast met temperatuurbewaking of uitleesbare thermometer (inclusief registratie temperatuurverloop)
- Adequate kamer voor de opvang van een anafylactische reactie, met toegankelijkheid voor brancard
- Materiaal voor de opvang van een anafylactische reactie, zoals noodset en infuusmateriaal
- Een snel te raadplegen en actueel noodprotocol anafylactische reactie voor volwassenen en/of kinderen

*Faciliteiten voor noodopvang:*

- Geschoold/getraind ondersteunend personeel als observator

- Een arts/verpleegkundig specialist/physician assistent met ervaring in opvang van anafylaxie en recente reanimatietraining op onmiddellijke afroep beschikbaar
- Apparatuur voor bewaken patiënt (bloeddrukmeter en saturatiemeter)
- Adrenaline 1 mg/ml voor IM toediening en wat eventueel ook gebruikt kan worden voor verneveling. Voor kinderen moet dan de dosis berekend worden op het gewicht (0,01 mg/kg, met een maximum van 0,5 mg); alternatief is het gebruiken van een adrenaline-auto-injector (gewicht < 25kg LG: 0.15 mg i.m.; > 25 kg LG: 0.3 mg i.m.).
- Antihistaminica voor IV en orale toediening
- Beta-2-mimetica voor inhalatie en/of verneveling

### Rationale van de aanbeveling

De werkgroep meent dat als aan bovenstaande voorwaarden is voldaan, allergeen immunotherapie veilig kan worden toegepast in de praktijk van allergoloog, kinderarts-allergoloog, KNO-arts, longarts en huisarts. Van belang is het bestaan van werkprotocollen, regelmatige bijscholing en voldoende geschoold personeel voor de begeleiding en opvang van de patiënt. In de huisartsenpraktijk betekent dit meestal dat 1 of 2 huisartsen per groep zich hierin bekwamen en voor elkaar kunnen waarnemen.

## Onderbouwing

### Achtergrond

Omdat allergeen immunotherapie een intensieve en kostbare behandeling is, is het essentieel dat de indicatie voor deze behandeling op een juiste manier gesteld wordt. De werkgroep is van mening dat voor het stellen van deze indicatie, de zorgverlener voldoende expertise en training nodig heeft in het begeleiden van allergeen immunotherapie alsmede in het stellen van de indicatie voor allergeen immunotherapie. Aan welke voorwaarden of competenties een zorgverlener moet voldoen om de indicatie te kunnen stellen is echter niet beschreven in Nederland.

Voor de patiënt is het van belang dat er voldoende expertise is bij de zorgverlener en de praktijk waar hij/zij de allergeen immunotherapie wil ondergaan. Ten eerste dient de juiste indicatie te worden gesteld zodat de behandeling met het juiste allergeen (of allergenen) bij de patiënt effectief gaat worden zowel op de korte als de langere termijn. Ten tweede dienen de contra-indicaties te worden beoordeeld zodat het risico op ongunstige bijwerkingen en schade voor de patiënt tot een minimum worden beperkt. Tenslotte dient de uitvoering kundig te geschieden zodat de patiënt veilig de allergeen immunotherapie kan ondergaan, wordt bewaakt tijdens en na de toediening en snel en adequaat kan worden behandeld mochten er bijwerkingen ontstaan.

De patiënt moet goed geïnformeerd worden over de duur van de behandeling, mogelijke bijwerkingen van de behandeling, redenen om de behandeling (tijdelijk) te moeten staken, en kans op en mate van verbetering.

### Zoeken en selecteren

Bij deze uitgangsvraag is geen systematisch literatuuronderzoek verricht. De voorwaarden zijn overgenomen vanuit de EAACI richtlijn, de NHG standaard allergische en niet-allergische rinitis en vervolgens voor de Nederlandse situatie aangepast door en met consensus van de gehele werkgroep (1-3).

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 06-06-2021

Laatst geautoriseerd : 06-06-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.



## Voorwaarden setting bij AIT

### Uitgangsvraag

Wat zijn voorwaarden voor de setting (bijvoorbeeld in of buiten het ziekenhuis, welke medicamenten/zorgproducten dienen aanwezig te zijn)?

### Aanbeveling

*Volg de voorwaarden zoals gesteld voor setting in de huisartsenpraktijk of tweede lijn.*

#### *A Voorwaarden voor overname in de huisartsenpraktijk*

1. Er is een indicatie gesteld in de tweede lijn.
2. Patiënt is ingesteld op allergeen immunotherapie in de tweede lijn.
3. Een goede overdracht van specialist naar huisarts, waarin het stappenschema benoemd is, met tevens de speling van dagen.
4. Contactgegevens van specialist of vervangend specialist met wie korte lijntjes zijn bij logistieke problemen rondom de allergeen immunotherapie, bijwerkingen passend bij allergeen immunotherapie, of acute problematiek.
5. Ongecompliceerd beloop van de instelfase.
6. De huisarts heeft voldoende personeel om de zorg te bieden.

#### *B Praktische uitvoering door huisarts*

1. de behandeling wordt door een arts uitgevoerd, of onder diens directe supervisie door getraind personeel;
2. de patiënt blijft na elke injectie minimaal een half uur onder controle en in het zicht van de arts vanwege de kans op bronchoconstrictie of een anafylactische reactie.  
De patiënt krijgt ook de instructie om bij een later optredende reactie met spoed contact op te nemen met de arts;
3. De huisarts beschikt uit voorzorg over een uitgebreide noodset die onder handbereik klaar moet staan. Zie ook tabel 1a en 1b.
  - a. Adrenaline of eventueel een auto-injector (i.m.)
  - b. Clemastine (i.m. of langzaam i.v.)

#### *Voorwaarden Tweede lijn*

1. De behandeling wordt uitgevoerd door een arts met expertise in het toedienen van allergeen immunotherapie, of onder diens supervisie door getraind personeel.
2. De patiënt blijft na elke injectie minimaal een half uur onder controle en in het zicht van de arts vanwege de kans op een anafylactische reactie.
3. Een noodset met medicatie (zie tabel 1) dient beschikbaar te zijn onder handbereik.
4. De arts dient te zijn getraind in het behandelen van een allergische of anafylactische reactie.

## Overwegingen

### Balans van gewenste en ongewenste effecten

De voorwaarden voor de setting zal voor de patiënt van belang zijn, zodat deze op elke moment in zijn behandeling weer waar hij aan toe is en wat hij kan verwachten. Het mogelijke ongewenste effect is dat niet elke patiënt op dezelfde manier zorg kan ontvangen via de eerste lijn.

### Professioneel perspectief:

De werkgroep stelt de volgende voorwaarden voor (deels beschreven en overgenomen uit referentie 1,2):

#### *Setting voor de huisartsenpraktijk*

##### *A Voorwaarden voor overname in de huisartsenpraktijk*

1. Er is een indicatie gesteld in de tweede lijn.
2. Patiënt is ingesteld op allergeen immunotherapie in de tweede lijn.
3. Een goede overdracht van specialist naar huisarts, waarin het stappenschema benoemd is, met tevens de speling van dagen.
4. Contactgegevens van specialist of vervangend specialist met wie korte lijntjes zijn bij logistieke problemen rondom de allergeen immunotherapie, bijwerkingen passend bij allergeen immunotherapie, of acute problematiek.
5. Ongecompliceerd beloop van de instelfase.
6. De huisarts heeft voldoende personeel om de zorg te bieden.

##### *B Praktische uitvoering door huisarts*

1. De behandeling wordt door een arts uitgevoerd, of onder diens directe supervisie door getraind personeel.
2. De patiënt blijft na elke injectie minimaal een half uur onder controle en in het zicht van de arts

vanwege de kans op bronchoconstrictie of een anafylactische reactie.

De patiënt krijgt ook de instructie om bij een later optredende reactie met spoed contact op te nemen met de arts.

3. De huisarts beschikt uit voorzorg over een uitgebreide noodset die onder handbereik klaar moet staan. Zie ook tabel 1a en 1b.
  - a. Adrenaline of eventueel een auto-injector (i.m.)
  - b. Clemastine (i.m. of langzaam i.v.)

#### *Setting Tweede lijn*

1. De behandeling wordt door een arts uitgevoerd met expertise in het toedienen van allergeen immunotherapie, of onder diens supervisie door getraind personeel.
2. De patiënt blijft na elke injectie minimaal een half uur onder controle en in het zicht van de arts vanwege

de kans op een anafylactische reactie.

3. Een noodset met medicatie (zie tabel 1a en 1b) dient beschikbaar te zijn onder handbereik.
4. De arts dient getraind te zijn in het behandelen van een allergische of anafylactische reactie.

**Tabel 1a.** Dosis volwassenen

| Medicatie  | Dosering   |
|--|------------|
| Adrenaline of eventueel een auto-injector (i.m.) | 0,3-0,5 mg |
| Clemastine (i.m. of langzaam i.v.)               | 2 mg       |
| Dexamethason (i.m. of i.v.)                      | 5-10 mg    |

**Tabel 1b.** Dosis kinderen

| Medicatie                           | Dosering  |
|-------------------------------------|---|
| Adrenaline auto-injector (i.m.)     | < 25 kg: 0.15mg/dosis<br>> 25 kg: 0.3 mg/dosis                                  |
| Adrenaline (i.m.)                   | 0.01 mg/kg (max 0.3 mg)   |
| Desloratadine (Aerius) (p.o.)       | 6-12 maanden : 1 mg<br>1-6 jaar: 1.25 mg<br>6-12 jaar: 2.5 mg<br>>12 jaar: 5 mg |
| Cetirizine (Zyrtec)(p.o.)           | < 1 jaar 0.25mg/kg<br>1-3 jaar: 2.5 mg<br>3-6 jaar: 5 mg<br>> 6 jaar: 10 mg     |
| Levocetirizine (Xyzal) (p.o.)       | 1-3 jaar: 1.25 mg<br>3-6 jaar: 2.5 mg<br>> 6 jaar: 5 mg                         |
| Clemastine (Tavegil) (i.m. of i.v.) | 0.025mg/kg (max 2mg)  |
| Salbutamol (Ventolin) verneveling   | < 4 jaar: 2.5 mg<br>> 4 jaar: 5 mg  |
| Hydrocortison (i.v.)                | 10 mg/kg (max 200 mg)   |
| Dexamethason (p.o. of i.v.)         | 0.15 mg/kg (max 10mg)   |

De onderstaande tabellen geven de dosering en het doseringschema van de medicatie bij anafylaxie voor kinderen (tabel 2 en 3) (uit SKMS richtlijn Herkenning en behandeling van anafylaxie bij kinderen, gepubliceerd in het najaar van 2020).

**Tabel 2.** Beschikbare adrenaline auto-injectoren (AAI)

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>AAI</b>                           |
| <b><i>Bij gewicht &lt; 25 kg</i></b> |
| Jext Junior© 150 microgram           |
| Epipen Junior© 0,15 mg               |
| Emerade Junior© 150 microgram        |
| <b><i>Bij gewicht ≥ 25 kg</i></b>    |
| Jext© 300 microgram                  |
| Epipen© 0,3 mg                       |
| Emerade© 300 microgram               |
|                                      |
| <b><i>Bij obesitas*</i></b>          |
| Emerade© 500 microgram               |

\* of bij personen die bij eerdere reacties meerdere giften adrenaline nodig hadden

**Tabel 3.** Behandelprogramma anafylaxie

|   |
|---|
| 1. Beoordeel patiënt volgens A-B-C-D-E methode  |
| 2. Roep hulp, indien mogelijk verwijder allergeen   |
| 3. Geef adrenaline i.m. (plaats in bovenbeen), NIET I.V. <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis: 0,01 mg/kg, max 0,5 mg.</li> <li>• Bij gebruik adrenaline auto-injector (houd 5-10 sec in bovenbeen):</li> </ul> <p>o gewicht &lt; 25 kg AAI jr (0,15 mg). o gewicht &gt; 25 kg AAI (0,30 mg)*</p> |
| 4. Geef O2 en sluit monitor aan   |
| <b>EVALUEER ELKE 5 MINUTEN</b>  |

Daarnaast adviseert de werkgroep aangaande het toedienen van injecties de volgende adviezen eerder beschreven in Huisarts en Wetenschap (Kader 1) (1). De werkgroep is van mening dat de opgestelde voorwaarden voldoende haalbaar zijn in de huisartspraktijk.

### Kader 1

Vragen aan de patiënt voorafgaand aan elke injectie:

- Kreeg u klachten na de vorige injectie?
- Is uw medicatie gewijzigd?
- (indien van toepassing) bent u zwanger?

Registratie van de injectie. Deze dient bij elke toediening aanwezig te zijn, standaard formulieren worden bij de allergeenpreparaten meegeleverd.

- Datum
- Toegediende dosis per allergeen
- Locatie van toediening
- Evt. klachten tijdens de wachttijd

Informatie aan de patiënt wat te doen na de injectie:

- Meld klachten direct
- Blijf tenminste 30 minuten in de wachtkamer zitten
- Vermijd de rest van de dag zware lichamelijke inspanning

Bewaren van de injectievloeistof:

- Bewaar de flacons in de koelkast
- Noteer bij het openen van een nieuwe flacon de datum op die flacon (beperkte houdbaarheid na aanprikken)

Klaarmaken van de injectievloeistof:

- Controleer de correcte concentratie en hoeveelheid aan de hand van de registratielijst, samen met een 2<sup>e</sup> collega
- Controleer de houdbaarheidsdatum van de flacon
- Schud de flacons voor gebruik voorzigt (keer de flacon 10x om)
- Controleer opluchtbellen bij het optrekken van de injectievloeistof

Injectietechniek:

- Geef de injectie subcutaan lateraal in het proximale derde deel van de bovenarm(en)
- Injecteer bij 3 preparaten de derde subcutaan ventraal in het proximale derde deel van het bovenbeen
- Til de subcutis op tussen duim en wijsvinger en breng de naald ongeveer 1 cm in de subcutis onder een hoek van 30-60 graden
- Aspireer tijdens het injecteren tussendoor om te checken of u niet in een bloedvat injecteert
- Spuit de vloeistof langzaam in, dit vermindert de kans op een pijnlijke zwelling op de injectieplaats
- Masseer de injectieplaats om de vloeistof zich gelijkmatig te laten verdelen; ook dit verkleint de kans op een pijnlijke zwelling op de injectieplaats.

Laat de patiënt onder toezicht minimaal 30 minuten wachten na elke injectie, en zich actief afmelden (controleer evt. de injectieplaats). Als de patiënt zich niet aan deze afspraak houdt, wordt de allergen immunotherapie gestaakt.

### Rationale van de aanbeveling

Bij het formuleren van de aanbevelingen is vooral gekeken naar wat van belang is voor de patiënt, zodat deze op elke moment in zijn behandeling weer waar hij aan toe is en wat hij kan verwachten.

## **Onderbouwing**

### **Achtergrond**

Idealiter kan de patiënt allergen immunotherapie dicht bij huis krijgen, bijvoorbeeld bij de huisarts. Om dit te bewerkstelligen moet de huisarts voldoende geïnformeerd en geëquipeerd zijn om deze setting veilig en vertrouwd aan te kunnen bieden. Dit betekent dat er voldoende knowhow, voldoende middelen en voldoende back-up moet zijn waarop de huisarts kan terugvallen in zijn zorg voor de patiënt.

Voor de patiënt is het van belang om dicht bij huis zorg te kunnen krijgen. Dit is uiteraard patiënt vriendelijk logistiek gezien, maar ook zeer zeker goed voor de compliance om deze langdurige therapie vol te houden.

### **Verantwoording**

Laatst beoordeeld : 06-06-2021

Laatst geautoriseerd : 06-06-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Kennis huisartsen en specialisten bij AIT

### Uitgangsvraag

Hoe kunnen huisartsen en specialisten goed op de hoogte worden gebracht (bijvoorbeeld met scholing) en succesvol samenwerken rondom AIT?

### Aanbeveling

Neem de onderwerpen allergie en AIT standaard op in alle medische curricula en nascholingen over allergologie.

Zorg dat onderwijs over allergie en AIT een vast onderdeel is in de opleiding voor huisartsen en medisch specialisten zodat deze medici de kerncompetenties bij de diagnosestelling en het management van veel voorkomende allergische prestaties leren beheersen.

Voorzie alle huisartsen van toegang tot specifieke IgE-testen. Onderhoudt interprofessionele banden zodat huisartsen indien nodig hulp kunnen krijgen bij de interpretatie van de resultaten.

Faciliteer daar waar mogelijk eHealth oplossingen zoals de PGO (patiënt gebonden omgeving), ten behoeve van communicatie en kennisuitwisseling tussen de diverse behandelaren en de patiënt.

Zorg bij overdracht van huisarts naar specialist en vice versa voor een duidelijke en volledige overdrachtsbrief.

Neem in deze brief in elk geval de volgende punten mee:

- Voorgeschiedenis en medicatie van de patiënt die betrekking hebben op relevant aanvullend onderzoek (bijvoorbeeld astma of auto immuunziekten)
- Of de huisarts de AIT behandeling na afloop van de instelfase kan overnemen in zijn of haar praktijk.

Ontwikkel een FTO (farmacotherapeutisch overleg) en bespreek hierin:

- Uitleg over indicatie en methode
- Bijwerkingen

Gebruikt hiervoor bijvoorbeeld de voorbereiding zoals te vinden op [medicijngebruik.nl](https://www.medicijngebruik.nl) (<https://www.medicijngebruik.nl/fto-voorbereiding>).

Bied specialisten en huisartsen de mogelijkheid van een PIN (persoonlijk individuele nascholing) aan.

Organiseer nascholingen regionaal en gelieerd aan de verschillende ziekenhuizen.

### Overwegingen

### Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs van de gevonden studies is zeer laag want het betreft een literatuurreview en expert opinion.

### Balans van gewenste en ongewenste effecten

Er zijn geen ongewenste effecten

### Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de aanbeveling(en)

In de EAACI richtlijn worden een aantal barrières beschreven:

- Geringe prioriteit voor allergie en AIT op de onderwijs agenda alsmede politieke agenda.
- Onvoldoende vaardigheden en kennis binnen de medische beroepsbevolking.
- Ontoereikende weergave van allergie in algemene bachelor- of postdoctorale curricula.
- Onvoldoende gezondheid economische gegevens en populatie gebaseerde resultaten.
- Onvoldoende onderwijsbijdrage inzake allergie in medische curricula (pre- en post graduate)

### Mogelijke faciliterende maatregelen zijn:

- Allergie campagnes om het bewustzijn bij overheden en patiënten te vergroten.
- Twijfels over evidence ten aanzien van AIT goed onderbouwd wegnemen bij huisartsen en andere specialismes.
- Opzetten van samenwerkingsrelaties tussen huisartsen en specialisten.
- Investerings in onderwijs en opleiding.
- Brede gezondheidszorg aanpak die de reis van patiënten weerspiegelt van apothekers tot specialisten, bijvoorbeeld met behulp van een farmacotherapeutisch overleg.
- Onderricht aan verpleegkundigen die betrokken zijn bij de levering van zorg, onder supervisie, waardoor een flexibele aanpak mogelijk is bij het leveren van zorg dicht bij de patiënt.

In tegenstelling tot deze richtlijn beveelt de NHG standaard "Allergische en niet-allergische rhinitis" sublinguale immunotherapie met tabletten niet aan op basis van onvoldoende klinische relevantie en een significant verhoogd risico op bijwerkingen door SLIT. Onderlegger voor deze aanbeveling is de meta-analyse van di Bona et al. (2). De huidige richtlijn heeft de meta-analyse van di Bona niet meegenomen omdat die analyse berust op gepoolde data van Europese en Amerikaanse studies. Bij een subgroep analyse bleken de Amerikaanse studies significant minder effectief te zijn dan de Europese.

In de bijlage 'Tablet studies van preparaten beschikbaar in Nederland' worden de Europese studies die relevant zijn voor de in Nederland geregistreerde graspollen allergenen samengevat. Tevens zijn studies met huisstofmijttabletten opgenomen. Een Amerikaanse, Europese en Japanse studie lieten vergelijkbare resultaten zien. Tenslotte wordt een recente studie met berkenpollenttabletten beschreven. In de bijlage 'Tablet studies van preparaten beschikbaar in Nederland' wordt ingegaan op de klinische relevantie van de gerapporteerde resultaten van de allergie immunotherapie studies.



## Rationale van de aanbeveling

AIT behelst een langdurige behandeling, die veel kennis en kunde vereist van de huisarts en specialist inzake indicatiestelling, relevante diagnostiek, uitvoering van de behandeling, behandeling van allergische reacties en benodigde faciliteiten. Derhalve is goede scholing van de behandelaar een voorwaarde voor het adequaat instellen en uitvoeren van AIT.

## Onderbouwing

### Achtergrond

Allergeen immunotherapie (AIT) beoogt het natuurlijke beloop van allergische rhinitis gunstig te beïnvloeden. Anders dan met conventionele farmacotherapie is het doel van de behandeling langdurige vermindering van klachten en symptomen te bewerkstelligen, ook na het beëindigen van de behandeling. De uitvoering van AIT - een jarenlange behandeling, die veel eisen stelt aan de patiënt en behandelaar - vraagt om een gedegen kennis en kunde inzake de diagnostiek, indicatiestelling en uitvoering van AIT. De recente EAACI AIT richtlijnen geven echter aan dat in veel gevallen huisartsen onvoldoende geëquipeerd zijn om allergische patiënten allergeen immunotherapie op een adequate wijze aan te bieden (Ryan e.a. *Allergy* 2018;73: 827-36).

Vanuit de patiënt gezien is deze vraag belangrijk omdat AIT een jarenlange behandeling vergt. Hoewel weinig frequent zijn allergische reacties na toediening van het allergeen mogelijk. Tenslotte blijkt een substantieel deel van de patiënten de vereiste minimale behandelduur van drie jaar niet te halen. Om deze redenen, dienen behandelaars gedegen kennis en kunde te hebben over de mogelijkheden en beperkingen alsmede de indicatiestelling en praktische uitvoering van allergeen immunotherapie.

### Conclusies

|                            |  |
|----------------------------|--|
| Kwaliteit van Bewijs:<br>- | Experts zijn van mening dat succesvol werken met eerstelijnszorgverleners en specialisten essentieel is voor het opschalen van de AIT-voorzieningen, maar om dit te bereiken, moeten de barrières worden overwonnen. Ontwikkeling van eerstelijnsinterpretatie van richtlijnen om de selectie van patiënten te ondersteunen, opzetten van zorgpaden en samenwerking met specialistische groepen zijn dringend vereist.<br><i>Ref. Ryan et al. (2018)</i> |
|----------------------------|--|

### Samenvatting literatuur

Naast de EAACI richtlijn is door de EAACI taskforce een doelgericht literatuuronderzoek en twee enquêtes gedaan als implementatieonderzoek. Dit omvatte een enquête, één voor klinici in de eerstelijnszorg en één voor een bredere groep belanghebbenden in heel Europa. De geïnccludeerde artikelen identificeerden alle gesignaleerde lacunes of tekortkomingen in de allergiezorg in de eerstelijnszorg. De enquêtes wezen ook op soortgelijke zorgen, met name met betrekking tot zorgen over gebrek aan kennis, vaardigheden, infrastructurele zwakheden, vergoedingsbeleid en communicatie met specialisten als belemmeringen voor evidence-based zorg. Bijna alle landen (92%) meldden de beschikbaarheid van AIT. Desondanks meldde slechts 28% en 44% van de landen de beschikbaarheid van richtlijnen voor respectievelijk eerstelijnsartsen en specialisten. Overeengekomen zorgpaden tussen specialisten en eerstelijnsartsen werden gemeld in 32% -48% van de landen. Terugbetaling bleek een belangrijke barrière, omdat AIT slechts in 32% van de landen volledig werd terugbetaald. Bovendien vond 44% van de respondenten de toegang tot AIT en 36% dat de kosten van de patiënt barrières waren.

## Zoeken en selecteren

Er is geen aparte zoekstrategie uitgevoerd gezien de verwachting van weinig of geen bewijs voor deze vraag. Wel is er gebruik gemaakt van het implementatieonderzoek dat door de EAACI taskforce is uitgevoerd inzake implementatie van AIT (1). Hoewel deze richtlijn voornamelijk gericht is op huisartsen, zijn de aanbevelingen grosso modo ook toepasbaar voor specialisten.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 06-06-2021

Laatst geautoriseerd : 06-06-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Verwijzen patiënten bij AIT

### Uitgangsvraag

Hoe kunnen patiënten op de juiste manier verwezen worden vanuit de huisarts of de specialist?

### Aanbeveling

#### EAACI

Er is behoefte aan het ontwikkelen en implementeren van geïntegreerde zorgpaden om de levering van allergiezorg en AIT te verbeteren. Dit kan met behulp van klinische beslissingsondersteunende systemen. Daarbij kan het nodig zijn huisartsen met een specialistische interesse in allergie te betrekken bij de zorglijn.

Verwijs, als huisarts zijnde, uw patiënt naar een specialist voor AIT wanneer klachten als gevolg van een allergie van de bovenste luchtwegen, onvoldoende reageren op medicamenteuze behandeling en u de patiënt geschikt en gemotiveerd acht voor allergeen immunotherapie.

### Overwegingen

#### Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van bewijs van de gevonden studie is zeer laag aangezien het gebaseerd is op expert opinie.

#### Balans van gewenste en ongewenste effecten

Er zijn geen ongewenste effecten. Het gewenste effect is dat de specialist goed op de hoogte is van de patiënt, wat kan voorkomen dat er onnodig extra aanvullend onderzoek gedaan zal worden. Uiteindelijk zullen de aanbevelingen leiden tot verbetering van zorg rondom de behandeling met allergeen immunotherapie.

#### Aanvaardbaarheid en haalbaarheid van de aanbeveling(en)

In de EAACI richtlijn worden een aantal barrières beschreven:

- Geringe prioriteit voor allergie en AIT op de onderwijs agenda alsmede politieke agenda.
- Onvoldoende vaardigheden en kennis binnen de medische beroepsbevolking.
- Ontoereikende weergave van allergie in algemene bachelor- of postdoctorale curricula.
- Onvoldoende gezondheid economische gegevens en populatie gebaseerde resultaten.
- Onvoldoende onderwijsbijdrage inzake allergie in medische curricula (pre- en post graduate).

Daarnaast is het volgende te bepalen:

#### *Barrières*

Gebrek aan duidelijke zorgpaden, verwijscriteria, en gebrek aan kennis van de evidence van allergeen immunotherapie

#### *Facilitators*

Allergie campagnes om het bewustzijn bij overheden en patiënten te vergroten, scholing van huisartsen.

#### Rationale van de aanbeveling

Een juiste indicatiestelling is essentieel bij de behandeling met AIT van patiënten met allergische rhinitis met of zonder astma. Onterechte verwijzing leidt tot onnodige kosten, ineffectieve behandeling, potentiële compliance problemen. Onkunde inzake de indicaties voor AIT kan aan de andere kant leiden tot het niet aanbieden van AIT aan relevante patiënten.

## Onderbouwing

### Achtergrond

De uitvoering van AIT - een jarenlange behandeling, die veel eisen stelt aan de patiënt en behandelaar - vraagt om een gedegen kennis en kunde inzake de diagnostiek, indicatiestelling en uitvoering van AIT.

Vanuit de patiënt gezien is deze vraag belangrijk omdat AIT een jarenlange behandeling vergt. Een juiste verwijzing is derhalve cruciaal. Bovendien moet voorkomen worden, dat patiënten die onvoldoende reageren op standaard medicatie en baat kunnen hebben bij allergeen immunotherapie, geen toegang hebben tot deze vorm van behandeling.

### Conclusies

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| Kwaliteit van bewijs :<br>Zeer laag | Experts zijn van mening dat samenwerking tussen eerstelijnszorgverleners en specialisten bevorderd kan worden door het overeenkomen van zorgpaden.<br><br><i>Ref: Ryan et al.(2018)</i> |
|-------------------------------------|---|

### Samenvatting literatuur

De studie omvat een doelgericht literatuuronderzoek en twee enquêtes: een voor klinici in de eerstelijnszorg en de andere voor een bredere groep belanghebbenden in heel Europa (1).

De geïnccludeerde artikelen identificeerden alle gesignaleerde lacunes of tekortkomingen in de allergiezorg in de eerstelijnszorg. De enquêtes wezen ook op soortgelijke zorgen, met name met betrekking tot zorgen over gebrek aan kennis, vaardigheden, infrastructurele zwakheden, vergoedingsbeleid en communicatie met specialisten als belemmeringen voor evidence-based zorg.

Verbeterde samenwerking door overeengekomen zorgpaden tussen specialisten en eerstelijnsartsen werd gemeld in 32% -48% van de landen.

### Zoeken en selecteren

Er is gebruik gemaakt van EAACI immunotherapie richtlijn inzake implementatie van AIT (1). Hoewel deze richtlijn voornamelijk gericht is op huisartsen, is de aanbeveling grosso modo ook toepasbaar voor specialisten.

### Verantwoording

Laatst beoordeeld : 06-06-2021

Laatst geautoriseerd : 06-06-2021

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.