

Richtlijn Respiratoire allergie

Richtlijn van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose,
vastgesteld tijdens de ledenvergadering van 6 oktober 2006

Colofon

RICHTLIJN RESPIRATOIRE ALLERGIE

ISBN 10 90-8523-135-3

ISBN 13 978-90-8523-135-6

© 2006, Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose, Luybenstraat 15,
5211 BR 's-Hertogenbosch

N.B. Daar waar *hij/zijn/hem* staat in deze richtlijn kan ook *zij/haar/haar* worden gelezen.

Uitgever



Van Zuiden Communications B.V.

Postbus 2122, 2400 CC Alphen aan den Rijn

E-mailadres: zuiden@zuidencomm.nl

www.richtlijnonline.nl



Evidence Based RichtlijnOntwikkeling

De richtlijn 'Respiratoire allergie' is mede totstandgekomen door het programma Evidence-Based Richtlijn Ontwikkeling (EBRO) van de Orde van Medisch Specialisten.

Alle rechten voorbehouden.

De tekst uit deze publicatie mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch door fotokopieën of enige andere manier, echter uitsluitend na voorafgaande toestemming van de uitgever.

Toestemming voor gebruik van tekst(gedeelten) kunt u schriftelijk of per e-mail en uitsluitend bij de uitgever aanvragen. Adres en e-mailadres: zie boven. Deze uitgave en andere richtlijnen zijn te bestellen via: www.richtlijnonline.nl.

Deze richtlijn is totstandgekomen onder supervisie van een panel gezaghebbende leden van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose (NVALT). De richtlijn is vervolgens vastgesteld in de algemene ledenvergadering. De richtlijn vertegenwoordigt de geldende professionele standaard ten tijde van de opstelling van de richtlijn.

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijnen in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor in het belang van een goede zorg voor de patiënt, afwijking van de richtlijn wenselijk is.

Samenstelling van de werkgroep

SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP AD-HOC RICHTLIJN RESPIRATOIRE ALLERGIE

Dr. R. Aalbers, longarts, Martini Ziekenhuis, Groningen

Dr. E.H.D. Bel, longarts, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden

Dr. G.J. Braunstahl, longarts, St. Franciscus Gasthuis, Rotterdam

Dr. A. ten Brinke, longarts, Medisch Centrum Leeuwarden, Leeuwarden

Dr. B.E.A. Hol, longarts, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen

Dr. M.J.T. van de Ven, longarts, voorzitter, Alysis Zorggroep, Ziekenhuis Rijnstate, Arnhem

Dr. J.S. van der Zee, longarts, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

SAMENSTELLING EXTERNE ADVIES- EN BEOORDELINGSWERKGROEP RICHTLIJN RESPIRATOIRE ALLERGIE

Prof. dr. W. Fokkens, KNO-arts, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam

Prof. dr. R. Gerth van Wijk, allergoloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Dr. B.J. Thio, kinderlongarts, Medisch Spectrum Twente, Enschede

Inhoudsopgave

1.	Inleiding	7
1.1	Onderwerp en doelstelling	7
1.2	Patiëntenpopulatie en gebruikers van de richtlijn	8
1.3	Samenstelling van de werkgroep en traject van goedkeuring	8
1.4	Indicatoren en implementatie	9
1.5	Methoden van literatuuronderzoek	9
2.	Pathogenese van allergische rinitis en astma	11
3.	Anamnese, lichamelijk onderzoek en diagnostiek van respiratoire allergie	16
4.	Tests voor het aantonen van allergeenspecifiek IgE	20
5.	Therapie	29
5.1	Allergeenvermijding	29
5.2	Medicamenteuze behandeling	31
5.3	Immunotherapie	38
Bijlagen		
1.	Adviezen ter vermijding van blootstelling aan allergenen	44
2.	Literatuur	47
3.	Conclusies	61
4.	Aanbevelingen	70
5.	Kwaliteitsindicatoren	72

1. Inleiding

1.1 ONDERWERP EN DOELSTELLING

1.1.1 Onderwerp van de richtlijn

Onder respiratoire allergie wordt hier verstaan: alle klachten van de bovenste en onderste luchtwegen, veroorzaakt door IgE-gemedieerde allergie. Tijdens het ontwikkelen van deze richtlijn bleek afbakening tussen allergie van de bovenste en onderste luchtwegen (allergische rinitis en allergisch astma) moeilijk. Uiteindelijk werd besloten om in een vraag-antwoord-format voor de longarts relevante onderwerpen te behandelen over pathogenese van respiratoire allergie in het algemeen en diagnostiek en therapie van allergisch rinitis in het bijzonder. De internationale *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA)-richtlijn diende hierbij als basis.¹ Deze richtlijn omvat dus niet de diagnostiek en behandeling van allergisch astma; daarvoor wordt verwezen naar de *Global Initiative of Asthma* (GINA)-richtlijn² en de NVALT-richtlijnen *Acuut ernstig astma*, *Beroepsastma* (in voorbereiding) en *Moeilijk behandelbaar astma* (in voorbereiding).

De onderwerpen van de richtlijn zijn aangedragen door een ad-hoccommissie, bestaande uit zeven perifeer en academisch werkzame longartsen.

1.1.2 Doelstelling

In de praktijk van de longarts komt respiratoire allergie veel voor. Een belangrijk deel van de patiëntenpopulatie van de longarts bestaat immers uit patiënten met allergisch astma. Deze patiënten hebben meestal niet alleen astma, maar ook in meer of mindere mate allergische rinitis. Astma kan in ernst toenemen en zelfs worden ontregeld door allergische ontsteking van de neus en bijholten. Daarom is behandeling van de bovenste luchtwegen als onderdeel van de behandeling van astma vaak geïndiceerd. Het belang van gecombineerde behandeling van neus en longen is de laatste jaren in zowel pathofysiologische als interventieonderzoeken aangetoond. Het doel van deze richtlijn is dan ook de longarts aanbevelingen te doen hoe allergie van de bovenste luchtwegen het best kan worden herkend, gediagnosticeerd en behandeld.

Deze richtlijn is geschreven door en voor longartsen (monodisciplinair), om binnen de beroepsgroep het belang van gecombineerde aanpak van allergisch astma en rinitis te benadrukken. De kennis en kunde van externe relevante betrokken specialismen zijn meegenomen door middel van een adviesraad bestaande uit een KNO-arts, een kinderlongarts en een allergoloog. Bij een update van de richtlijn verdient het aanbeveling te kiezen voor een multidisciplinaire benadering waarbij ook de afdeling Huisartsgeneeskunde wordt betrokken.

Het palet aan gekozen onderwerpen is niet volledig, maar sluit aan op een groot deel van de klinische vragen. Voedselallergie en atopische dermatitis vallen buiten deze richtlijn.

1.2 PATIËNTENPOPULATIE EN GEBRUIKERS VAN DE RICHTLIJN

1.2.1 Gebruikers

De richtlijn is bedoeld voor de klinisch werkzame longarts (in opleiding). Deze wordt geacht de kennis en kunde te hebben om allergische aandoeningen van zowel de onderste als de bovenste luchtwegen te herkennen, te diagnosticeren en te behandelen.

1.2.2 Patiëntengroep

De patiëntenpopulatie betreft alle patiënten die naar de longarts zijn verwezen of worden behandeld voor (allergisch) astma, met of zonder klachten van de bovenste luchtwegen. Het kan dus zowel patiënten betreffen met lichte, intermitterende rinitis, als patiënten met ernstige, chronische rinosinusitis, waarbij de laatste categorie meestal ook bij de KNO-arts onder behandeling is (geweest). Bij de samenstelling van deze richtlijn is niet specifiek gevraagd naar de mening van patiënten over dit onderwerp. Het verdient echter aanbeveling dit bij een volgende update van de richtlijn wel te doen, bijvoorbeeld via de Vereniging van Allergie Patiënten (VAP).

1.3 SAMENSTELLING VAN DE WERKGROEP EN TRAJECT VAN GOEDKEURING

Bij het samenstellen van deze richtlijn is gekozen voor een monodisciplinaire benadering. De leden van de werkgroep zijn longartsen, werkzaam in perifere opleidingsklinieken en academische ziekenhuizen. De samenstelling van de werkgroep is goedgekeurd door het bestuur van de NVALT. De specifieke interessegebieden van de leden zijn zo veel mogelijk uitgangspunt geweest bij de verdeling van onderwerpen. De gehele tekst is gezamenlijk door de werkgroep beoordeeld. Het niveau van bewijs van de conclusies is telkens beoordeeld door minimaal twee werkgroepleden. De richtlijn is in conceptvorm toegezonden aan 12 longartsen met specifieke kennis van en belangstelling voor het onderwerp en aan de adviesraad van niet-longartsen. Na het verwerken van het commentaar is de richtlijn naar alle NVALT-leden toegezonden voor beoordeling. Op 6 oktober 2006 is de tekst door de ledenvergadering van de NVALT goedgekeurd. Hiernaast heeft het kwaliteitsorgaan van de gezondheidszorg (CBO) een beoordeling gedaan volgens de *AGREE guidelines* voor het beoordelen van richtlijnen. Een juridische toetsing is verricht door een longarts met specifieke belangstelling voor de juridische aspecten van de richtlijn. De Orde van Medisch Specialisten heeft een onkostenvergoeding gegeven voor deze richtlijn. Binnen de werkgroep ad-hoc zijn geen conflicterende belangen geconstateerd. Enkele leden van deze werkgroep bekleden ad-hocadviesfuncties voor diverse farmaceutische bedrijven.

1.4 INDICATOREN EN IMPLEMENTATIE

Uit de tekst van de richtlijn zijn onderbouwde conclusies voortgekomen, resulterend in aanbevelingen. Hieruit zijn indicatoren benoemd door de werkgroep. De indicatoren hebben als doel de implementatie van de richtlijn te bevorderen en eventuele controle hierop te vergemakkelijken. Deze indicatoren zijn, tegelijk met de richtlijn, door de NVALT-ledenvergadering goedgekeurd. De indicatoren zijn uitdrukkelijk bedoeld voor intern gebruik door de NVALT-leden en dienen geen externe doelen. Om deze reden zijn de indicatoren alleen te raadplegen op het beschermde deel van de NVALT-website. De implementatie wordt gestimuleerd door verspreiding van het richtlijnconcept ter beoordeling, waarmee betrokkenheid van de leden wordt bevorderd. De conceptrichtlijn wordt op een landelijke dag uitgelegd aan en verdedigd voor de NVALT-leden. Na accordering krijgen alle leden toegang tot de elektronische versie en krijgen alle leden het boekje thuis. De Commissie Richtlijnen van de NVALT heeft een voorstel gedaan voor richtlijnimplementatie in het algemeen. De Commissie Visitatie van de NVALT controleert de mate van implementatie van de richtlijn, onder meer met behulp van de indicatoren en aan de hand van de algemene visitatievragenlijsten.

1.5 METHODEN VAN LITERATUURONDERZOEK

De richtlijn is voor een groot gedeelte gebaseerd op de internationale ARIA-richtlijn.¹ De conclusies en aanbevelingen zijn zo veel mogelijk *evidence-based*, waarbij het gebrek aan literatuur of de klinische relevantie heeft geresulteerd in een invulling door de werkgroepleden, al dan niet door experts in het veld te raadplegen.

De beschikbare literatuur is gevonden met vooraf afgesproken zoektermen in *Medline*-, *Embase*- en de *Cochrane*-databases. Per hoofdstuk is de werkwijze nader toegelicht.

Tabel 1. Indeling van de literatuur naar mate van bewijs

Voor artikelen betreffende interventie (preventie of therapie)

A1	Systematische <i>reviews</i> die ten minste enkele onderzoeken van A2-niveau betreffen, waarbij de resultaten van afzonderlijke onderzoeken consistent zijn.
A2	Gerandomiseerd, vergelijkend, klinisch onderzoek van goede kwaliteit (gerandomiseerde, dubbelblind gecontroleerde onderzoeken) van voldoende omvang en consistentie.
B	Gerandomiseerde klinische onderzoeken van matige kwaliteit of onvoldoende omvang of ander vergelijkend onderzoek (niet-gerandomiseerd, vergelijkend cohortonderzoek, patiënt-controleonderzoek).
C	Niet-vergelijkend onderzoek.
D	Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Voor artikelen betreffende diagnostiek

- A1 Onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten bij een prospectief gevolgd goed gedefinieerde patiëntengroep met een tevoren gedefinieerd beleid op grond van de te onderzoeken testuitslagen, of besliskundig onderzoek naar de effecten van diagnostiek op klinische uitkomsten, waarbij resultaten van onderzoek van A2-niveau als basis worden gebruikt en voldoende rekening wordt gehouden met onderlinge afhankelijkheid van diagnostische tests.
- A2 Onderzoek ten opzichte van een referentietest, waarbij van tevoren criteria zijn gedefinieerd voor de te onderzoeken test en voor een referentietest, met een goede beschrijving van de test en de onderzochte klinische populatie; het moet een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten betreffen, er moet gebruik zijn gemaakt van tevoren gedefinieerde afkapwaarden en de resultaten van de test en de 'gouden standaard' moeten onafhankelijk zijn beoordeeld. Bij situaties waarbij multiple, diagnostische tests een rol spelen, is er in principe een onderlinge afhankelijkheid en dient de analyse hierop te zijn aangepast, bijvoorbeeld met logistische regressie.
- B Vergelijking met een referentietest, beschrijving van de onderzochte test en populatie, maar niet de kenmerken die verder onder niveau A staan genoemd.
- C Niet-vergelijkend onderzoek.
- D Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Niveau van bewijs van de conclusies en aanbevelingen

- 1 Ondersteund door ten minste één systematische *review* (A1) of twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau A1 of A2;
- 2 Ondersteund door ten minste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van niveau B;
- 3 Ondersteund door ten minste één onderzoek van niveau A2 of B of C;
- 4 Mening van deskundigen, bijvoorbeeld de werkgroepleden.

Als er onvoldoende onderzoek van niveau A of B was en dus niet kon worden gekomen tot een aanbeveling van niveau 1 of 2, dan formuleerde de werkgroep zo mogelijk een aanbeveling op basis van informele consensus binnen de werkgroep (niveau 4).

Ook bij conclusies die geen interventies of diagnostische procedures betroffen, werd door de werkgroep, indien relevant, een mate van bewijs en niveau van conclusie aangegeven.

2. Pathogenese van allergische rinitis en astma

WERKWIJZE

Relevante artikelen (beperkt tot onderzoek bij mensen, gepubliceerd in de Engelse taal), gepubliceerd tussen 1987 en 2005, werden gezocht in *Medline*-, *Embase*- en *Cochrane*-databases. Hierbij werden de volgende zoektermen gebruikt: (*pathophysiol** OR *pathogenesis* OR *mechanism**) AND *allergic* AND *asthma* AND *rhinitis* NOT *therapy*.

INLEIDING

Hoewel het concept van nasobronchiale interactie al meer dan 100 jaar bekend is, is er de laatste jaren een groeiende belangstelling voor deze interactie ontstaan. Behalve dat enig inzicht in de relatie tussen neus en longen leidt tot een beter begrip van de aard en de ontwikkeling van allergische luchtwegaandoeningen, heeft het ook therapeutische consequenties. In dit hoofdstuk zullen wij ingaan op het epidemiologische, fysiologische en immunopathologische bewijs dat in de afgelopen jaren is verzameld. De volgende vragen staan hierbij centraal:

- Is er een relatie tussen allergische rinitis en astma?
- Is allergische rinitis een risicofactor voor het ontstaan van astma?
- Kunnen bovensteluchtwegaandoeningen astma verergeren?
- Welke mechanismen zijn verantwoordelijk voor de interactie tussen neus en longen?

Vraag 1. Is er een relatie tussen allergische rinitis en astma?

Allergische rinitis en astma zijn beide uitingen van het IgE-gemedieerde atopische syndroom en komen vaak samen voor.^{3,4} De term atopie verwijst naar de genetische aanleg om met IgE-antistofproductie te reageren op bepaalde stoffen in de omgeving. Wereldwijd neemt de prevalentie van beide ziekten toe, vooral bij de westerse bevolking.⁵ In West-Europa heeft 10 tot 15% van de populatie astmasymptomen en 15 tot 20% allergische rinitis. Beide ziekten manifesteren zich vaak al op jonge leeftijd en ontstaan vaak kort na elkaar. Bijna 40% van de patiënten met allergische rinitis heeft klachten van de lagere luchtwegen, terwijl meer dan 80% van de astmapatiënten neusklachten heeft.³

Allergische rinitis en astma worden gekenmerkt door een gelijksoortig ontstekingsproces waarbij dendritische cellen, T-cellen, eosinofiele granulocyten en mestcellen een belangrijke rol spelen.^{4,6,7} Uit diverse onderzoeken is gebleken dat in de lagere luchtwegen van niet-astmatische patiënten met allergische rinitis verschijnselen van allergische ontsteking zichtbaar zijn, zoals

een toename van interleukine-5 (IL-5) en eosinofiele granulocyten.^{8,9} Omgekeerd is allergische ontsteking aanwezig in het neusslijmvlies van astmapatiënten zonder evidente rinitissymptomen.¹⁰

Allergische aandoeningen, zoals allergische rinitis en astma, zijn multifactorieel bepaald. Een positieve familieanamnese voor atopische aandoeningen wordt gezien als een belangrijke risicofactor voor allergische rinitis en astma. Onderzoek bij tweelingen toont aan dat allergische rinitis en astma voor een belangrijk deel erfelijk bepaald zijn, maar dat de omgeving ook meespeelt.¹¹ De *European Community Respiratory Health Survey* (ECRHC) die begin jaren negentig werd uitgevoerd, heeft een schat aan gegevens opgeleverd over de prevalentie, risicofactoren en het ziekteverloop van IgE-gemedieerde allergie en astma.¹² Expositie tijdens de vroege jeugd aan allergenen, virale luchtweginfecties, sigarettenrook en andere irriterende stoffen, zijn belangrijke risicofactoren voor het ontstaan van allergische luchtwegaandoeningen.^{13,14} Anderzijds blijkt een reductie van de allergeenexpositie tijdens de vroege jeugd enige maar zeker geen totale bescherming te bieden tegen de ontwikkeling van respiratoire symptomen op latere leeftijd.¹⁵ Verder zijn er aanwijzingen dat blootstelling aan endotoxines tijdens de eerste levensjaren kan beschermen tegen de ontwikkeling van allergische rinitis en astma.¹⁶

CONCLUSIE 1A

Niveau 1

Er is een grote mate van comorbiditeit en overeenkomst in immunopathologie tussen allergische rinitis en astma, hetgeen wijst op een gemeenschappelijke etiologie.

Braunstahl 2003⁸, Chakir 2000⁹, Gaga 2000¹⁰

CONCLUSIE 1B

Niveau 1

Genetische predispositie en omgevingsfactoren, vooral blootstelling aan allergenen, virusinfecties en irriterende stoffen, spelen een belangrijke rol bij het ontstaan van allergische luchtwegaandoeningen.

Laitinen 1998¹¹, Gern 2005¹⁴, Custovic 2001¹⁵, Riedler 2001¹⁶

Vraag 2. Is allergische rinitis een risicofactor voor het ontstaan van astma?

Meestal ontwikkelt astma zich gelijktijdig met of wordt astma voorafgegaan door allergische rinitis.¹⁷ Dit suggereert dat gemeenschappelijke factoren een rol spelen bij het ontstaan van beide aandoeningen. Allergische rinitis zelf is een belangrijke risicofactor voor het ontwikkelen van astma, vooral als ook bronchiale hyperreactiviteit aanwezig is.¹⁸ Patiënten met rinitis

hebben drie keer meer kans op het ontwikkelen van astma dan gezonde mensen.¹⁹ De grootte van het geïnhalede partikel waaraan het allergeen is gebonden, speelt hierbij een belangrijke rol.³ Allergeen dat is gebonden aan kleine partikels, zoals het geval is bij huisstofmijt en huidschilfers van katten, geeft aanleiding tot het ontwikkelen van allergisch astma, terwijl boom- en graspollenallergenen die zijn gebonden aan grote partikels, meer met bovensteluchtwegklachten zijn geassocieerd. Uit een recent verschenen meta-analyse blijkt dat astmaklachten door mensen met seizoensgebonden rinitis en astma vaak als heviger worden ervaren dan door mensen met persistent astma.²⁰ Behandeling van allergische rinitis bij patiënten met gelijktijdige astmaklachten reduceert de kans op een ernstige astmaexacerbatie of ziekenhuisopname met 50%.^{21,22} Meta-analyse toont echter geen vermindering van de ernst van het astma door behandeling van allergische rinitis.²³

CONCLUSIE 2

Niveau 2

Patiënten met allergische rinitis hebben een drie keer zo grote kans op het ontwikkelen van astma als gezonde individuen.

Guerra 2002¹⁷, Braman 1987¹⁸

Vraag 3. Kunnen bovensteluchtwegaandoeningen astma verergeren?

De neus speelt onder meer een belangrijke rol bij het filteren en bevochtigen van de ingeademde lucht. Bij allergische rinitis zijn deze twee functies verstoord, hetgeen tevens de functie van de lagere luchtwegen nadelig beïnvloedt. Het inademen van koude lucht via de mond gaat samen met een afname van de FEV₁ bij astmatische patiënten, terwijl dit effect bij neusademhaling niet wordt gezien.²⁴ Er blijkt een duidelijk verband te bestaan tussen de ernst van de symptomen van allergische rinitis en astmaklachten.^{19,20} Allergeenprovocatie in de neus van patiënten met allergische rinitis en astma leidt tot een toename van longklachten, bronchiale ontstekingsverschijnselen en bronchiale hyperreactiviteit.^{25,26} Ook andere neusaandoeningen, zoals neuspoliepen en chronische sinusitis, kunnen het beloop van astma negatief beïnvloeden.²⁷

CONCLUSIE 3

Niveau 2

Een verminderde neusfunctie (opwarming, bevochtiging en filtering van ingeademde lucht), evenals toename van allergische ontsteking in de neus, leidt tot verergering van astma.

McLane 2000²⁴, Braunstahl 2001²⁵, Corren 1992²⁶

Vraag 4. Welke mechanismen zijn verantwoordelijk voor de interactie tussen neus en longen?

Verskillende mechanismen worden verantwoordelijk geacht voor de interactie tussen neus en longen, zoals mondademhaling (reeds genoemd), aspiratie, neurale reflex en een systemische allergische reactie.

Aspiratie

Diverse onderzoeken tonen aan dat er weliswaar een duidelijke relatie is tussen *post nasal drip* en hoestklachten,²⁸ maar dat er geen aanwijzingen zijn voor daadwerkelijke aspiratie van neus-secreet en direct contact hiervan met de bronchiale mucosa. Onderzoeken waarbij een radioactiefgelabeld allergeen werd ingebracht in de neus²⁶ of sinus maxillaris²⁹ laten geen verhoogde opname zien in de longen, maar wel in de tractus digestivus. Verondersteld wordt dat prikkeling van de faryngolaryngeale receptoren verantwoordelijk is voor de hoestklachten bij *post nasal drip*. Aspiratie lijkt wel een rol te spelen bij patiënten met een verminderd bewustzijn en een niet-functionerende hoestreflex.²⁹ Aangezien er tot op heden geen rechtstreeks verband is aangetoond tussen *postnasal drip* en astma, is er weinig bewijs voor aspiratie als verklaring voor de relatie tussen neus- en longklachten.

Neurale reflex

Een nasobronchiaal reflexmechanisme is een andere mogelijke verklaring voor de interactie tussen longen en neus. Dit is een snelwerkend mechanisme in vergelijking met systemische of intraluminale verspreiding van mediators. Het is beschreven als verklaring voor de reacties die optreden na blootstelling van de neus aan koude lucht. Mechanische of chemische stimulatie van receptoren in de neus, larynx of trachea kan niezen, hoesten of bronchospasme veroorzaken om daarmee het binnendringen van potentieel schadelijke stoffen te voorkomen.³⁰ Andere auteurs tonen echter aan dat dit bronchospastische effect wordt veroorzaakt door mondademhaling en niet voorkomt bij neusademhaling.²⁴ Neusprovocatie met metacholine en allergeen bij patiënten met astma en rinitis leidde weliswaar tot een toename van de luchtwegweerstand en de bronchiale hyperreactiviteit na enige uren, maar een directe bronchiale respons kon niet worden aangetoond.²⁶ Hoewel er zeker sprake lijkt te zijn van een neurale reflex na contact met koude lucht, is de rol ervan na allergeenblootstelling tot op heden niet voldoende aangetoond.

Systemische inflammatie

Onderzoek bij dieren en patiënten met allergische rinitis, astma en andere atopische ziekten laat consequent een stijging zien van inflammatoire cellen in de bloedbaan na allergeenexpositie.³¹ Uitstoot van inflammatoire producten van mestcellen en T-lymfocyten in de systemische circulatie leidt tot het vrijkomen van eosinofiele granulocyten en voorlopercellen (CD34+) vanuit het beenmerg in de circulatie.³¹ Deze systemische allergische respons resulteert in verhoogde expressie van adhesiemoleculen, gevolgd door een influx van eosinofiele en basofiele

granulocyten vanuit de bloedbaan in het luchtwegslijmvlies.²⁵ De mate van allergische ontsteking in het neusslijmvlies is geassocieerd met de functie van neus en longen bij patiënten met allergische rinitis en astma.³² Een allergische reactie in neus of longen beperkt zich dus niet tot de plek waar de allergeenexpositie heeft plaatsgevonden, maar strekt zich uit tot in de bloedbaan en de gehele luchtwegen.

CONCLUSIE 4

Niveau 2
en 4

Er worden in de literatuur verschillende mechanismen genoemd die verantwoordelijk zijn voor de relatie tussen klachten van de neus en de longen:

- naso-bronchiale reflex (niveau 4);
- systemische ontstekingsrespons (niveau 2).

Denburg 1997³¹, Ciprandi 2004³²

AANBEVELINGEN

Niveau 2

Allergische rinitis en allergisch astma dienen te worden beschouwd als aandoeningen met grote overeenkomsten in etiologie en immunopathologie.

Niveau 2

Allergische rinitis dient, naast andere bekende risicofactoren, te worden beschouwd als een risicofactor voor het ontstaan van astma.

3. Anamnese, lichamelijk onderzoek en diagnostiek bij respiratoire allergie

WERKWIJZE

Relevante artikelen, gepubliceerd tussen 1995 en 2005, werden gezocht in *Medline*-, *Embase*- en *Cochrane*-databases. Hierbij werd de volgende zoekterm gebruikt: *(history OR physical examination) AND (assessment OR diagnosis OR evaluation) AND allergic AND rhinitis NOT therapy*.

INLEIDING

Bij de diagnostiek van patiënten met respiratoire allergie hoort een uitgebreide anamnese, lichamelijk onderzoek en onderzoek naar allergie (zie *hoofdstuk 4*). Met de combinatie van deze gegevens zal de arts in de meeste gevallen in staat zijn de diagnose te stellen en de ernst van de aandoening in te schatten.

Vraag 1. Hoe stelt men de diagnose respiratoire allergie (met name allergische rinitis) en welke classificatie houdt men bij voorkeur aan?

Anamnese

Het afnemen van een goede anamnese is vaak de sleutel tot de juiste diagnose.³³⁻³⁶ Daarnaast is een goede anamnese essentieel bij het vaststellen van de ernst van de aandoening en de respons op de behandeling. Dit geldt ook voor allergische rinitis en astma.

Klassieke symptomen van allergische rinitis

Allergische rinitis wordt gekenmerkt door het optreden van neusverstopping, niezen, loopneus, jeuk en oogklachten, vaak tijdens of na contact met specifieke omgevingsprikkels.^{33,34,36-38} Chronische klachten, zoals snurken, slaapproblemen en reukverlies, kunnen ook een aanwijzing zijn voor allergische rinitis. *Post nasal drip* of chronisch hoesten kunnen voorkomen, voornamelijk als ook sinusitis aanwezig is.¹ Bovenstaande klachten in combinatie met een bijpassende positieve *radio allerge sorbent test* (RAST) of huidtest zijn voldoende onderbouwing voor de diagnose allergische rinitis.^{39,40}

Intermitterende versus persisterende klachten

Voorheen werden allergische rinitis en astma onderverdeeld op basis van tijdstip van blootstelling in seizoensgebonden, perenniale (gedurende het gehele jaar) en beroepsgebonden ziekte. Beroepsgebonden astma en rinitis vallen buiten de strekking van deze richtlijn. Aangezien er een grote overlap is tussen seizoensgebonden en perenniale rinitis, is deze indeling in de praktijk niet erg bruikbaar. In de recentelijk verschenen ARIA-richtlijn¹ wordt daarom de indeling ‘intermitterende’ versus ‘persisterende’ allergische rinitis aanbevolen (zie *tabel 2*), analoog aan de indeling van astma volgens de GINA-richtlijnen.² De ernst van de allergische rinitis kan vervolgens worden geclassificeerd als ‘mild’ of ‘matig ernstig’.

CONCLUSIE 1

Tabel 2. Classificatie van allergische rinitis volgens ARIA

Intermitterend	< 4 dagen per week of < 4 weken per jaar
Persisterend	> 4 dagen per week of > 4 weken per jaar
Mild	Geen van de volgende symptomen aanwezig: <ul style="list-style-type: none">• slaaponderbreking;• beperking van dagelijkse activiteiten;• invloed op werk of school;• andere zeer storende symptomen.
Matig ernstig	Eén van de volgende symptomen aanwezig: <ul style="list-style-type: none">• slaaponderbreking;• beperking van dagelijkse activiteiten;• invloed op werk of school;• andere zeer storende symptomen.

Aanvullende anamnese

Het is van belang te vragen in hoeverre de patiënt zelf al maatregelen heeft genomen. Is het huis gesaneerd? Gebruikt de patiënt al geneesmiddelen? Antihistaminica zijn tegenwoordig vrij verkrijgbaar bij de drogist. Soms blijkt sprake te zijn van chronisch gebruik van decongestiva, zoals xylometazoline, hetgeen verantwoordelijk kan zijn voor een verergering van de klachten.⁴¹

Voor het vaststellen van de ernst van de allergie is het belangrijk te weten welke medicatie wordt gebruikt en welke dosis nodig is om de klachten goed onder controle te houden. Ten slotte is het van belang zowel de algemene als de familieanamnese verder uit te diepen. Is bijvoorbeeld sprake van een verhoogde prevalentie van atopische aandoeningen in de familie?^{3,42} De leeftijd waarop de klachten zijn begonnen, kan informatie geven over het type rinitis.⁴³ Allergische rinitis ontstaat meestal op kinderleeftijd als onderdeel van het atopisch syndroom, maar kan ook pas op volwassen leeftijd voor het eerst manifest worden. In het laatste geval kan sprake zijn van beroepsgerelateerde rinitis of van niet-atopische chronische polipeuze rinosinusitis met aspirineovergevoeligheid, eosinofilie en intrinsiek astma.

Lichamelijk en beeldvormend onderzoek

Bevindingen bij allergische rinitis

Bij het onderzoek van de neus wordt de anatomie beoordeeld (het septum, de grootte van de onderste neusschelp, de aanwezigheid van slijmvlieszwelling), de doorgankelijkheid van de neus, het aspect van het neusslijmvlies (vaak bleek/livide bij allergische rinitis) en de hoeveelheid en kleur van het neussecreet (vaak helder bij allergische rinitis, gekleurd secreet kan wijzen op een secundaire infectie).³⁷

Bijkomende neusproblematiek

Sinusitis en neuspoliepen komen vaker voor bij astmapatiënten. Recent onderzoek laat zien dat bij 10% van de astmapatiënten neuspoliepen worden aangetroffen.^{27,44} De associatie tussen sinusitis en allergische rinitis of astma is zelfs nog duidelijker; meer dan 50% van de patiënten met allergische rinitis of astma heeft radiologisch aanwijzingen voor bijholtepathologie, hoewel klachten vaak ontbreken. Vooral allergische rinitis wordt beschouwd als een belangrijke risicofactor voor het ontwikkelen van sinusitis.^{27,44} Aangezichtspijn, langdurige purulente rinorroe en/of reukverlies rechtvaardigen verder beeldvormend onderzoek van de sinussen, bij voorkeur door middel van een CT-scan.⁴⁴⁻⁴⁶ Bij dubbelzijdige persisterende neusverstopping in combinatie met verlies van reukvermogen dient ook aan de mogelijkheid van neuspoliepen te worden gedacht. Nasale endoscopie door een KNO-arts is in dat geval gewenst. Zowel sinusitis als neuspoliepen gaan vaak gepaard met een slechtere astmacontrole.^{47,48}

CONCLUSIE 2

Niveau 1

Om de diagnose allergische rinitis te kunnen stellen volstaat een typische anamnese van optreden van neusklachten na contact met een allergene stimulus en een positieve allergietest voor het desbetreffende allergeen.

Lund 1998³⁹, Terreehorst 2002⁴⁰

CONCLUSIE 3

Niveau 2

Bij astmapatiënten komt behalve allergische rinitis ook andere neuspathologie vaker voor, zoals sinusitis en neuspoliepen. Dit is relevant aangezien deze aandoeningen het beloop van astma nadelig kunnen beïnvloeden.

Braunstahl 2003²⁷, Fokkens 2005⁴⁴, Ten Brinke 2005⁴⁷

CONCLUSIE 4

Niveau 1

Een CT-scan is superieur aan conventionele beeldvorming bij de diagnostiek van sinusitis.

Aalokken 2003⁴⁵, Pfister 1994⁴⁶

AANBEVELINGEN

Niveau 2

Bij het beschrijven van de ernst van allergische rinitis verdient de classificatie zoals beschreven in de ARIA-richtlijnen de voorkeur. Hierbij wordt de ernst van de aandoening geëvalueerd op basis van de aanwezigheid van symptomen.

Niveau 2

Patiënten met allergisch astma dienen door middel van anamnese en lichamelijk onderzoek adequaat te worden geëvalueerd voor neusproblematiek.

4. Tests voor het aantonen van antigeenspecifiek IgE

WERKWIJZE

In *Medline*-, *Embase*- en *Cochrane*-databases werd gezocht met de volgende zoektermen: (*skin test OR RAST OR CAP*) AND *diagnosis* AND (*allergy OR allergic*) AND (*asthma OR rhinitis*), beperkt tot onderzoek bij mensen, gepubliceerd in de Engelse taal.

INLEIDING

Met de term 'allergie' wordt meestal een ziektebeeld met allergie bedoeld. Bij inhalatieallergie, ofwel het optreden van allergische klachten die ontstaan na inhalatie van allergeen, speelt de aanwezigheid van allergeenspecifiek immunoglobuline-E (IgE) een essentiële rol. In tegenstelling tot sommige andere zoogdieren is bij de mens alleen IgE in staat te binden aan de Fc-receptor op mestcellen en basofiele granulocyten. Na *crosslinking* van twee celgebonden IgE-moleculen door een allergeenmolecuul met minimaal twee IgE-bindende epitopen, treedt degranulatie van de intracellulaire granulae op, waarbij mediators, zoals histamine, vrijkomen. Tevens wordt de productie van leukotriënen en een aantal pro-inflammatoire cytokines, waaronder interleukine-5 (IL-5), geïnitieerd. Dit alles leidt tot verhoogde vaatpermeabiliteit, contractie van glad spierweefsel en ontstaan van de cellulaire allergische ontstekingsreactie, waarbij eosinofiele granulocyten een prominente rol spelen. De allergische symptomen zijn een direct gevolg van de effecten van de vrijgemaakte mediators.⁴⁹

Vraag 1. Waarop dient diagnostiek van inhalatieallergie te zijn gericht?

Allergiediagnostiek richt zich in de praktijk van de longarts primair op het aantonen van de aanwezigheid van allergeenspecifiek IgE.⁵⁰⁻⁵³ Dit is mogelijk door circulerend IgE in bloed aan te tonen met behulp van de RAST-test.⁵⁴ Door de aanwezigheid van een vrij equilibrium tussen circulerend IgE en celgebonden IgE is de hoeveelheid IgE in bloed een directe maat voor de hoeveelheid celgebonden IgE.⁵⁵ De huidtest toont de aanwezigheid van mestcelgebonden IgE in de huid aan. Ook de huidtest is door de vrije uitwisseling van circulerend IgE en celgebonden IgE een directe maat voor de hoeveelheid celgebonden IgE in de luchtwegen. Hoewel persisterende lokale productie van IgE in de luchtwegen theoretisch een dissociatie tussen celgebonden IgE in de luchtwegen en IgE in het bloed en de huid zou kunnen veroorzaken, zijn er tot op heden geen overtuigende aanwijzingen gevonden dat dit ook in klinisch relevante mate daadwerkelijk optreedt.

CONCLUSIE 1

Niveau 1

Allergiediagnostiek dient te zijn gericht op het aantonen van de aanwezigheid van allergeenspecifiek IgE door middel van RAST of een huidtest.

Petterson 1986⁵¹, Haahtela 1981⁵², Schafer 2003⁵³

Vraag 2. Wat zijn de voor- en nadelen van de huidtest en RAST?

De huidtest en RAST hebben beide een goede sensitiviteit en specificiteit voor het aantonen van specifiek IgE.⁵⁶⁻⁵⁸ Bij de keuze voor één van beide tests is het van belang de voor- en nadelen van elke test tegen elkaar af te wegen.

Voordelen van de huidtest

De huidtest vereist geen uitgebreide laboratoriumvoorzieningen en geeft binnen korte tijd een uitslag die voor de patiënt goed inzichtelijk kan worden gemaakt.

Nadelen van de huidtest

Een huidtest zal men in het algemeen niet verrichten bij patiënten met een overgevoelige of beschadigde huid door bijvoorbeeld eczeem. Het positief worden van de huidtest is zowel afhankelijk van degranulatie van mestcellen als van de reactie van de huid op histamine. Door dat laatste is de huidtest veel gevoeliger voor de gevolgen van geneesmiddelgebruik (vooral medicatie met antihistaminewerking; zie tabel 3) en afhankelijk van de conditie van de huid (bijvoorbeeld ouderen, gebruik van corticosteroïdcrème). Bij sommige mensen kan de geringe beschadiging van de huid door het naaldje of de lancet al een positieve reactie geven (dermografie). De huidtest dient daarom altijd te worden verricht samen met een positieve controle met histamine en een negatieve controle met verdunningsbuffer. De test mag alleen worden geïnterpreteerd als de histamine- en de buffercontrole respectievelijk een positieve en negatieve reactie laten zien.

Een ander nadeel van de huidtest ten opzichte van de RAST is de relatief grote gevoeligheid voor verontreinigingen in het testextract. Zo is aangetoond dat de meeste extracten van dierlijke epithelia zijn verontreinigd met geringe hoeveelheden huisstofmijtallergeen.⁵⁹ Bij sterk huisstofmijtallergische patiënten kan in dat geval de huidtest op epithelia al snel een vals-positieve uitslag geven. Anders dan bij de RAST waarmee wordt gestreefd naar maximale gevoeligheid van de detectie van IgE-antistoffen, is het resultaat van de huidtest sterk afhankelijk van de kwaliteit en de sterkte van het gekozen allergeenextract.⁶⁰ Omdat het moeilijk is complexe allergeenextracten met vaak tientallen verschillende potentiële allergene componenten nauwkeurig te standaardiseren, moet rekening worden gehouden met soms aanzienlijke verschillen tussen de resultaten van huidtests met testmateriaal van verschillende bronnen. Resultaten van huidtests kunnen op grond van het bovenstaande hooguit semi-kwantitatief worden beoor-

deeld.⁶¹ Over het algemeen worden huidtests uitgedrukt in ratio's ten opzichte van de positieve controle (histamine). Afkapwaarden van 0,87 en 0,53 voor respectievelijk intracutane en *skin-prick*-tests corresponderden in een onderzoek met voorspellende waarden van 87,1% en 79,1% voor specifieke allergie.⁶² Voor diagnostiek wordt meestal de *skin-prick*-test gebruikt, waarbij de kans op anafylactische reacties zeer klein is. Deze kans is iets groter bij de intracutane test, waarbij een grotere hoeveelheid allergeenextract (20-50 µl) intracutaan wordt ingespoten.⁶³ Deze test wordt eigenlijk alleen nog toegepast bij titratiereeksen die worden gebruikt voor de *in-vivo*-standaardisatie van allergeenextracten. Ondanks de kleine kans op een systemische reactie dienen bij het uitvoeren van de huidtest altijd adequate maatregelen te zijn genomen om zo nodig een ernstige reactie te kunnen couperen.⁶⁴

Voordelen van de RAST

De uitslag van de RAST wordt niet beïnvloed door geneesmiddelgebruik. Een ander voordeel is dat de RAST betrekkelijk weinig gevoelig is voor fout-positieve uitslagen door verontreinigingen in een allergeenextract.

Nadelen van RAST

De RAST toont allergeenspecifiek IgE in serum aan door binding aan allergeen dat chemisch is gekoppeld aan een vaste drager.⁵⁵ Voor een sensitieve test is een overmaat aan allergeen, gekoppeld aan de vaste drager, vereist.⁶⁵ Voor de meest voorkomende componenten in een allergeenextract wordt meestal wel aan deze eis voldaan. Bij patiënten met een geïsoleerde IgE-respons tegen een allergeencomponent die in lage hoeveelheden in het allergeenextract voorkomt, kan het echter leiden tot een fout-negatieve test. Een hoog totaal-IgE-gehalte (bijvoorbeeld >1.000 IU/ml) kan in de RAST aanleiding geven tot een fout-positieve test door aspecifieke binding aan de vaste drager.¹⁰ De RAST toont in principe ook IgE aan tegen monovalente allergenen (allergenen met slechts één bindingsplaats voor IgE). Deze allergenen zijn niet biologisch actief omdat ze geen *crosslinking* kunnen veroorzaken van twee celgebonden IgE-antistoffen. Dit fenomeen wordt soms gezien bij kruisreactiviteit van IgE-antistoffen met andere antigenen. Een aanzienlijk percentage van de patiënten met hooikoorts maakt IgE-antistoffen, weliswaar opgewekt door pollenallergenen, die soms ook reageren met deels monovalente epitopen die aanwezig zijn op een scala van plantaardige antigenen. In dat geval kan de RAST positief blijken voor een groot aantal voedingsmiddelen, zonder dat dit met allergische klachten bij blootstelling gepaard hoeft te gaan.⁶⁶ De test is dan niet zonder meer fout-positief te noemen (er is immers wel allergeenspecifiek IgE aanwezig), maar een dergelijk allergeen zal geen allergische klachten veroorzaken en leiden tot een negatieve huidtest. Een positieve RAST hoeft dus niet altijd samen te gaan met een klinische allergie bij blootstelling aan het allergeen door inhalatie of door ingestie.⁶⁷ Overigens bestaat er ook kruisreactiviteit die wel aanleiding kan geven tot klachten. Een voorbeeld hiervan is het *oral allergy syndrome*, waarbij inhalatieallergie voor voorjaarsbomen klachten van jeuk en zwelling in de mond-keelholte kan geven na het eten van appels en andere vruchten.⁶⁸

CONCLUSIE 2

Niveau 1

De huidtest en RAST hebben beide een goede sensitiviteit en specificiteit voor het aantonen van specifiek IgE en kunnen, rekeninghoudend met de voor- en nadelen van elke test, beide worden gebruikt voor allergiediagnostiek.

Wood 1999⁵⁶, Chodirker 1977⁵⁷, Ferguson 1986⁵⁸

Vraag 3. Hoe goed zijn de resultaten van RAST en de huidtest aan elkaar gecorreleerd?

Ondanks de grote verschillen tussen RAST en de huidtest om allergeenspecifiek IgE aan te tonen is er een hoge mate van overeenstemming tussen de resultaten van beide tests. Voor de belangrijkste inhalatieallergenen (graspollen, huisstofmijt, kat) wordt een overeenstemming in positieve en negatieve uitslagen van ongeveer 90% gevonden.^{69,70} Niettemin hebben beide methoden, zoals hierboven beschreven, hun eigen testkarakteristieken die kunnen leiden tot discrepante uitslagen.

CONCLUSIE 3

Niveau 2

De overeenstemming tussen de resultaten van RAST en huidtest bedraagt ongeveer 90% voor veelvoorkomende en goed gestandaardiseerde allergenen.

Collins-Williams 1976⁶⁹, Pepys 1975⁷⁰

Vraag 4. Welke geneesmiddelen moeten worden gestaakt voor een huidtest of RAST-test?

Antihistaminica en sommige psychofarmaca kunnen de uitslag van de huidtest nadelig beïnvloeden.^{71,72} Tabel 3 geeft de in Nederland verkrijgbare geneesmiddelen en stoptijden weer. De uitslag van de RAST wordt niet beïnvloed door het gebruik van geneesmiddelen.

Tabel 3. Geneesmiddelen die de huidtest kunnen beïnvloeden

Geneesmiddel	Mate van remming	Werkingsduur	Klinisch significant?
terfenadine	++++	3-10 dagen	ja
acrivastine	++++	3-10 dagen	ja
cetirizine	++++	3-10 dagen	ja
astemizol	++++	30-60 dagen	ja
mizolastine	++++	3-10 dagen	ja
desloratadine	++++	3-10 dagen	ja
ebastine	++++	3-10 dagen	ja
fexofenadine	++++	3-10 dagen	ja
ketotifen	++++	3-10 dagen	ja
levocetirizine	++++	3-10 dagen	ja
loratadine	++++	3-10 dagen	ja
H ₂ -antihistaminica	0 - +		nee
imipramines	++++	> 10 dagen	ja
fenothiazines	++	?	ja
Orale steroïden	0		nee
inhalatiesteroïden	0		nee
steroïdcrèmes	0 - ++		ja
theophyllines	0		nee
cromoglycaten	0		nee
Bèta-2-agonisten	0		nee

CONCLUSIE 4

Niveau 1

Antihistaminica en sommige psychofarmaca dienen, afhankelijk van de werkzaamheid van het geneesmiddel, enkele uren tot dagen voor de huidtest te worden gestaakt.

Chipps 1978⁷¹, Rao 1988⁷²

Vraag 5. Hoe interpreteert men een positieve huidtest of RAST?

IgE-antistoffen tegen omgevingsallergenen komen zeer veel voor bij de algemene bevolking. In Nederland worden bij ongeselecteerde populaties percentages positieve tests voor huisstofmijt, pollen en huisdieren van 35-50% gevonden.⁷³ Een deel van deze reacties is niet geassocieerd met allergische symptomen, bij een deel zijn er geïsoleerde bovensteluchtwegklachten en bij een deel is sprake van astma in combinatie met bovensteluchtwegklachten. Een positieve test is dus zeker geen bewijs voor het bestaan van een klinisch relevant allergisch ziektebeeld, maar

zal moeten worden geïnterpreteerd in de context van anamnese en aanvullend onderzoek, zoals longfunctiemeting en metingen van de aspecifieke bronchiale reactiviteit.⁷⁴ In het algemeen zal bij de diagnostiek van inhalatieallergie kunnen worden volstaan met de uitvoering van de RAST óf de huidtest. Alleen bij twijfel aan de uitslag van de test kan het aanbeveling verdienen de alternatieve test nog eens uit te voeren, gezien de zeer verschillende testkarakteristieken.

CONCLUSIE 5

Niveau 2

Een positieve huidtest of RAST is geen bewijs voor het bestaan van een klinisch relevante allergie, maar moet worden geïnterpreteerd in de context van anamnese en aanvullend onderzoek.

Pastorello 1995⁷⁴, Crobach 1998⁷⁵

Vraag 6. Op welke allergenen dient de patiënt te worden getest?

De productie door het lichaam van IgE-antistoffen tegen inhalatieallergenen is afhankelijk van expositie. In Nederland zijn graspollen en pollen van voorjaarsbomen (berk, els, hazelaar) de belangrijkste seizoensafhankelijke allergenen. Huisstofmijt, kat en hond zijn de belangrijkste binnenhuisallergenen.⁷⁶ Minder frequent wordt ook sensibilisatie gevonden voor schimmels (*Aspergillus*, *Cladosporium*, *Alternaria* en *Penicillium*-soorten), kakkerlak, cavia, konijn en zomeronkruiden, zoals bijvoet.^{73,77} Geïsoleerde allergie voor minder frequent voorkomende allergenen in afwezigheid van IgE tegen huisstofmijt, gras- en/of boompollen of huisdieren is uitermate zeldzaam. Hieraan moet met name worden gedacht bij specifieke blootstelling gerelateerd aan werk of hobby.⁷⁸ Allergieonderzoek met de bovenbeschreven inhalatieallergenen kan volstaan als de anamnese geen aanknopingspunten geeft voor expositie aan bijzondere allergenen. In het Middellandse Zeegebied zijn parietaria- en olijfpollen belangrijke allergenen⁷⁷ en allergie voor *ragweed*-pollen komt veel voor in de Verenigde Staten. In Nederland komen deze planten niet in de vrije natuur voor, er is dus geen expositie en er komt ook geen sensibilisatie voor.

CONCLUSIE 6

Niveau 2

Patiënten bij wie wordt gedacht aan respiratoire allergie, kunnen in eerste instantie worden getest op de in Nederland meest voorkomende inhalatieallergenen, te weten huisstofmijt, kat, hond, graspollen, boompollen, knaagdieren en schimmels.

Wever 1992⁷³, Niemeijer 1992⁷⁶, Arshad 2001⁷⁷

Vraag 7. Welke waarde hebben screeningtests zoals de Phadiatop?

In sommige situaties wordt testen op mengsels van allergenen aanbevolen.⁷⁹ Zo is de Phadiatop-test een RAST met een mengsel van frequent (in Europa) voorkomende allergenen. Als de test positief is, moet vervolgens de RAST op de afzonderlijke allergenen worden uitgevoerd om na te gaan voor welk allergeen de patiënt is gesensibiliseerd. Bij een hoge *a-priori*-kans op een positieve test, bijvoorbeeld door een duidelijk positieve allergische anamnese, is het uitvoeren van een dergelijke screeningtest waarschijnlijk niet kosteneffectief en leidt het tot tijdsverlies. Als test ter uitsluiting van een inhalatieallergie is de waarde wellicht groter, maar de sensitiviteit voor het aantonen van IgE is voor de afzonderlijke allergenen wel iets lager dan van de RAST.⁸⁰⁻⁸² Bij het vaststellen van een voedselallergie speelt nog een aantal complicerende factoren een rol. Fout-negatieve uitslagen komen voor doordat sommige voedselallergenen instabiel zijn en tests eigenlijk alleen met verse producten uitvoerbaar zijn. Het probleem van de kruisreagerende IgE-antistoffen met of zonder biologische activiteit is al kort besproken. De diagnostiek van voedselallergieën zal binnen het kader van deze richtlijn niet verder worden besproken, omdat het zeer specifieke expertise en diagnostische faciliteiten vereist.

CONCLUSIE 7

Niveau 2

De Phadiatop-test voor inhalatieallergenen is geschikt ter uitsluiting van een relevante respiratoire allergie bij een lage *a-priori*-kans.

Crobach 1994⁸⁰, Matricardi 1994⁸¹, Williams 2001⁸²

Vraag 8. Heeft bepaling van het totaal-IgE toegevoegde waarde bij het vaststellen of uitsluiten van respiratoire allergie?

Onderzoek laat zien dat het totaal-IgE geen voorspellende waarde heeft voor het uitsluiten van respiratoire allergie.⁸³⁻⁸⁵ De negatiefvoorspellende waarde is laag. De positiefvoorspellende waarde is beter, vooral bij jonge mensen (20-44 jaar), bij diverse sensibilisaties en bij hogere IgE-waarden. De positiefvoorspellende waarde is echter lager dan die van de *skin-prick*-test en de Phadiatop.⁸⁵ In sommige situaties kan het bepalen van het totaal-IgE echter wel zinvol zijn. Zo is het totaal-IgE nog steeds een van de belangrijkste parameters op grond waarvan de behandeling van een allergische bronchopulmonale aspergillose (ABPA) wordt voortgezet. Zeer hoge waarden van totaal-IgE kunnen voorkomen bij parasitaire infecties; tijdens effectieve behandeling mag een daling van deze waarde worden verwacht. Een verhoogd totaal-IgE kan het vermoeden van een inhalatieallergie voor minder gebruikelijke allergenen, zoals in beroepssituaties, versterken.

CONCLUSIE 8

Niveau 2

Bepaling van het totaal-IgE heeft geen toegevoegde waarde voor het aantonen of uitsluiten van respiratoire allergie boven de huidtest of Phadiatop.

Kerkhof 2003⁸³, Sinclair 2004⁸⁴, Tschopp 1998⁸⁵

Vraag 9. Is de concentratie van allergeenspecifiek IgE relevant voor de ernst van de allergische symptomen?

Hoewel een zeer laag gehalte specifiek IgE een klinische relevante allergie min of meer uitsluit,⁸⁵ is het gehalte specifiek IgE in het bloed niet gecorreleerd aan de ernst van de allergische symptomen. Dit komt doordat de ernst van de symptomen niet alleen afhangt van de hoeveelheid IgE-antistoffen in het bloed, maar ook van het vrijkomen van mediators, de respons van het eindorgaan op deze mediators, de specifieke prikkelbaarheid van het eindorgaan en de mate van expositie.⁸⁶⁻⁸⁸

CONCLUSIE 9

Niveau 2

Het gehalte allergeenspecifiek IgE in het bloed is niet gerelateerd aan de ernst van de allergische symptomen.

Bowton 1998⁸⁶, Cockcroft 1987⁸⁷, Cockcroft 2005⁸⁸

Vraag 10. Hoe vaak komt remissie van sensibilisatie voor allergenen voor?

Remissie van allergeenspecifieke sensibilisatie, gedefinieerd als met de gebruikelijke technieken niet meer aantoonbaar zijn van specifiek IgE, komt voor bij 1-20% van de gesensibiliseerde personen, afhankelijk van het soort allergeen en de mate van sensibilisatie.⁸⁹ Remissie van sensibilisatie (serum-IgE-klasse < 2 bij follow-up) werd in een onderzoek gezien bij 11% (n=36) van de gesensibiliseerde personen (specifiek-IgE-klasse ≥ 2 op de *baseline*) na acht jaar follow-up.⁹⁰ Bij slechts vijf personen (1,4%) werd het gehalte allergeenspecifiek IgE lager dan de detectiegrens. Bij een seizoensafhankelijke sensibilisatie, zoals door graspollen, varieert de concentratie IgE enigszins met de mate van blootstelling. De hoogste concentratie wordt gemeten aan het eind van het pollenseizoen, de laagste concentratie vlak voor het pollenseizoen. Hoewel verschillende factoren bekend zijn die predisponeren voor het opnieuw ontstaan van sensibilisaties (bijvoorbeeld leeftijd, geslacht, aanleg, gezinsgrootte, roken en allergeenexpositie), blijkt alleen een relatief laag allergeenspecifiek-IgE-gehalte voorspellend te zijn voor remissie van sensibilisatie.⁹¹ Nieuwe sensibilisaties kunnen ook op oudere leeftijd optreden.

CONCLUSIE 10

Niveau 3

Remissie van sensibilisatie voor omgevingsallergenen, gedefinieerd als het niet meer aantoonbaar zijn van specifiek IgE, is betrekkelijk zeldzaam.

*Bodtger 2004*⁹⁰

Vraag 11. Welke plaats hebben inhalatieprovocatie tests met allergeen bij de diagnostiek van respiratoire allergie?

Bronchiale allergeenprovocatie speelt geen rol bij de diagnostiek van respiratoire allergieën voor de frequent voorkomende allergenen. De vroege astmatische reactie na inhalatie van allergenen kan vrij nauwkeurig worden voorspeld op basis van de aanwezigheid van IgE-antistoffen en de mate van bronchiale hyperreactiviteit.^{87,88,92} Bij minder frequent voorkomende allergenen waarvoor geen betrouwbare RAST of huidtest beschikbaar is, is bronchiale inhalatieprovocatie nog wel een diagnostische mogelijkheid. Vooral bij beroepsgerelateerde allergieën wordt de test nog gezien als de gouden standaard voor het stellen van de diagnose beroepsastma.⁹¹

CONCLUSIE 11

Niveau 2

Bronchiale allergeenprovocatie speelt geen rol bij de diagnostiek van respiratoire allergieën, behalve in geval van beroepsastma.

*Cockroft 1987*⁸⁷, *Cockroft 2005*⁸⁸, *Van der Veen, 1998*⁹²

AANBEVELINGEN

Niveau 1

De diagnose allergische rinitis dient te zijn gebaseerd op de combinatie van een typische anamnese van allergeengeïnduceerde symptomen en het aantonen van allergeenspecifiek IgE door middel van een huidtest of RAST.

Niveau 2

Allergeenextracten die worden gebruikt voor een huidtest of RAST dienen te zijn gestandaardiseerd en overeen te komen met de in Nederland meest voorkomende allergenen.

Niveau 1

Voor het doen van een huidtest dienen antihistaminica en sommige psychofarmaca drie tot tien dagen van tevoren te worden gestaakt.

Niveau 3

Bronchiale allergeenprovocatie speelt geen rol bij de routinematige diagnostiek van respiratoire allergieën.

5. Therapie

5.1 ALLERGEENVERMIJDING

Werkwijze

In *Medline*-, *Embase*- en *Cochrane*-databases werd gezocht met de volgende zoekterm: (*allergen OR mite*) AND *avoidance* AND (*asthma OR rhinitis*) (beperkt onderzoek bij mensen, gepubliceerd in de Engelse taal).

Inleiding

Doelstellingen van de behandeling van astma en rinitis zijn het onder controle krijgen van symptomen, het voorkomen van exacerbaties, het voorkomen van irreversibele bronchusobstructie, het handhaven van een normale longfunctie en het handhaven van normale activiteiten. Dit alles met zo min mogelijk nadelige bijwerkingen van de medicatie.^{1,2}

Bij de behandeling van astma en/of rinitis is het van belang voorlichting aan patiënten te geven over de rol van allergenen bij astma en hoe vermindering van blootstelling aan alle relevante allergenen in huis of in een andere omgeving is te bereiken. Voor een adequate behandeling is een goede samenwerking tussen patiënt en arts noodzakelijk. Het is van belang de ernst van de aandoening en de mate van controle vast te stellen en naar aanleiding daarvan de behandeling aan te passen. De klachten van de patiënt en behoefte aan extra medicatie, naast de onderhoudsmedicatie, geven een indicatie van de controle. Longfunctieonderzoek is nodig om bronchusobstructie en longfunctieverlies te monitoren. De rationale van allergeenvermijding voor allergische patiënten is duidelijk. Astma en rinitis zijn sterk geassocieerd met allergie voor aeroallergenen, exacerbaties kunnen worden geprovoceerd door natuurlijke en experimentele allergeenexposities.⁹³ Effectieve allergeenvermijding, zoals in een ziekenhuis⁹⁴ of in het hooggebergte, beïnvloeden de symptomen, bronchiale hyperreactiviteit en de inflammatie significant.^{95,96}

Specifieke allergeenvermijdende maatregelen

In het kader van deze richtlijn zullen alleen allergeenwerende en -vermijdende maatregelen worden besproken die als doel hebben de ernst van het astma en rinitis klachten te verminderen bij gesensibiliseerde, allergische patiënten (secundaire preventie).

Vraag 1. Zijn allergeenvermijdende maatregelen effectief bij allergisch astma en/of allergische rinitis?

Het vermijden van allergenen waarvoor de patiënt is gesensibiliseerd, wordt beschouwd als een integraal en effectief onderdeel van astma- en rinitismanagement, en wordt in de huidige richtlijnen dan ook aanbevolen.^{1,2} De belangrijkste allergeenbronnen in Nederlandse huizen zijn huisstofmijten, huisdieren en schimmels.⁹⁷ Absolute allergeenvermijding, zoals dat in het hooggebergte mogelijk is vanwege de lage relatieve vochtigheid, heeft een langerdurend effect op de controle van zelfs ernstig astma.⁹⁵ De extreem lage huisstofmijtconcentraties van het hooggebergte kunnen op zeeniveau niet worden bereikt, maar allergeenvermijdende maatregelen bewerkstelligen in de meeste onderzoeken wel een relevante reductie van expositie aan huisstofmijtallergeen. Er zijn dan ook voldoende aanwijzingen dat patiënten baat kunnen hebben bij deze interventies,⁹⁸⁻¹⁰² niet elke patiënt heeft er echter zonder meer profijt van.^{103,104} Als de blootstelling aan huisstofmijtallergeen in bed en de slaapkamer is verminderd, kan de patiënt overdag nog met andere allergeenbronnen in contact komen; in andere delen van het huis, op het werk, op school of elders. Bovendien wordt de ernst van het allergische astma en/of de rinitis beïnvloed door meer factoren dan alleen huisstofmijtexpositie, zoals andere allergenen, virussen, luchtverontreiniging en andere aspecifieke prikkels.¹⁰⁵ Huisstofmijtwerende matras-hoezen als solo-interventie blijken volgens diverse goedgecontroleerde onderzoeken dan ook niet effectief te zijn bij allergische rinitis¹⁰⁴ of astma.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸ Een combinatie van maatregelen is echter wel succesvol gebleken.^{103,109} Bij kinderen lijkt de situatie meer in het voordeel van allergeenwerende maatregelen uit te vallen.^{110,111} Dit geldt niet alleen voor onderzoeken met diverse gecombineerde allergeenvermijdende maatregelen tegelijkertijd, maar lijkt ook voor hoezen als solomaatregel op te gaan.¹¹¹ Verscheidene recente overzichtsartikelen concluderen dat met betrekking tot volwassenen met astma en rinitis er vooral behoefte is aan een groot, gerandomiseerd onderzoek naar de effecten van een combinatie van allergeenvermijdende maatregelen ondersteund door goede educatie.^{109,111-115} Allergeenvermijdende maatregelen komen niet in de plaats van medicamenteuze behandeling; ze kunnen in specifieke gevallen een aanvulling hierop zijn. Adviezen ten aanzien van specifieke saneringsmaatregelen zijn weergegeven in *bijlage 1*.

CONCLUSIE 1A

Niveau 1

Complete vermindering van allergenen waarvoor iemand is gesensibiliseerd, is effectief bij de behandeling van allergisch astma en rinitis.

*Sheikh 2001*¹⁰¹

CONCLUSIE 1B

Niveau 2

Bij kinderen zijn de effecten van allergeenwerende maatregelen duidelijker aantoonbaar dan bij volwassenen.

Morgan 2004¹¹⁰, Simpson 2005¹¹¹

CONCLUSIE 1C

Niveau 1

Bij volwassenen met allergisch astma of rinitis is het gebruik van allergeenwerende matrashoezen als solomaatregel niet effectief gebleken.

Terreehorst 2003¹⁰⁴, Luczynska 2003¹⁰⁶, Marks 1994¹⁰⁷, Rijssenbeek-Nouwens 2002¹⁰⁸

AANBEVELINGEN

Niveau 1

Het vermijden van allergenen waarvoor de patiënt is gesensibiliseerd, dient te worden beschouwd als een integraal en effectief onderdeel van de behandeling van respiratoire allergie.

Niveau 1

Het voorschrijven van huisstofmijtwerende matrashoezen dient te geschieden als onderdeel van een pakket maatregelen dat erop is gericht de leefomgeving van de voor huisstofmijt gesensibiliseerde patiënt zo goed mogelijk te saneren.

5.2 MEDICAMENTEUZE BEHANDELING

Werkwijze

Via systematische zoekacties werden meta-analyses (*meta-analysis* OR *systematic review*) gezocht en, indien niet voorhanden, relevante gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken (*randomized controlled trials*; RCT's), gepubliceerd tot en met november 2005 in *Medline*-, *Embase*- en *Cochrane*-databases, met behulp van de volgende zoektermen: [*allergic rhinitis* AND (*terfenadine* OR *acrivastine* OR *cetirizine* OR *astemizole* OR *mizolastine* OR *desloratadine* OR *ebastine* OR *fxofenadine* OR *ketotifen* OR *levocetirizine* OR *loratadine*)], [*allergic rhinitis* AND (*xylomethazoline* OR *oxymethazoline*)], [*allergic rhinitis* AND (*beclomethasone* OR *budesonide* OR *flunisolide* OR *fluticasone* OR *mometasone* OR *triamcinolone*)], [*allergic rhinitis* AND (*cromoglycate* OR *nedocromil*)], [*allergic rhinitis* AND *oral* AND (*prednison* OR *prednisolon* OR *hydrocortison*, *dexamethason* OR *methylprednisolon*)], [*allergic rhinitis* AND *leukotriene*] en [*allergic rhinitis* AND *omalizumab*] (beperkt tot onderzoeken bij volwassenen, gepubliceerd in de Engelse taal).

Inleiding

Vaak worden astma en rinitis als twee verschillende entiteiten behandeld, hoewel de behandeling van rinitis een effect kan hebben op de controle van het astma. Twee onderzoeken laten bijvoorbeeld zien dat behandeling van rinitis met intranasale corticosteroiden een significante bescherming geeft en het aantal bezoeken aan de eerste hulp of ziekenhuisopnames vanwege een astmaexacerbatie vermindert.^{22,116} Andere onderzoeken tonen aan dat de behandeling met intranasale corticosteroiden een gunstig effect heeft op de longfunctie,^{117,118} lageluchtwegsymptomen,¹¹⁷⁻¹¹⁹ inspanningsastma¹²⁰ en bronchiale hyperactiviteit, een belangrijke indicator voor ondersteluchtwegontsteking.¹¹⁹⁻¹²² In een onderzoek werd door behandeling met nasale corticosteroiden zelfs een grotere reductie van de bronchiale hyperreactiviteit bereikt dan door inhalatiecorticosteroiden (pulmonale corticosteroiden).¹²¹ Door het gebruik van intranasale corticosteroiden verminderen bovendien het aantal ontstekingsmarkers afkomstig uit de lage luchtwegen¹²³ en het aantal eosinofiele granulocyten in het bloed.¹¹⁹ Meta-analyse heeft niet kunnen bevestigen dat behandeling van allergische rinitis met nasale steroïden het astma significant verbetert, al wordt wel een trend tot verbetering van astmasymptomen en FEV₁ geconstateerd. De auteur van het overzichtsartikel adviseert dan ook vooralsnog de combinatie van intranasale en intrabronchiale corticosteroiden te gebruiken in de dagelijkse praktijk.²³ De systemische effecten van een allergische rinitis hebben een belangrijke invloed op de kwaliteit van leven. Allergische rinitis verslechtert de kwaliteit van leven ongeveer in gelijke mate als mild tot matig ernstig astma.¹²⁴ Naast de lokale symptomen spelen hierbij de niet-nasale en systemische symptomen van allergische rinitis een rol, zoals hoofdpijn, dorst, lethargie, vermoeidheid, slaaptkort, verminderd cognitief functioneren, gewrichtspijn en spierpijn.¹²⁵

Zoals in de inleiding al is aangegeven, wordt in de nu volgende bespreking van de medicamenteuze behandeling niet gesproken over de behandeling van (allergisch) astma op zich. Hiervoor wordt verwezen naar de internationale GINA-richtlijn.² In dit hoofdstuk ligt het accent vooral op de behandeling van allergische rinitis voorzover die voor de longarts in de praktijk van toepassing kan zijn.

Vraag 1. Wat is de plaats van H₁-antagonisten bij de behandeling van allergie van de bovenste en onderste luchtwegen?

Antihistaminica binden aan de H₁-receptoren van de gladde bronchiaalspier. Ze hebben een licht remmend effect op de vroege allergische respons.¹²⁶ De orale H₁-receptorantagonisten van de tweede generatie (terfenadine, astemizol, loratadine, acrivastine, cetirizine, loratadine, ebastine, mizolastine, fexofenadine, levocetirizine en desloratadine) zijn effectief bij de behandeling van seizoensgebonden allergische rinitis, waarbij niezen, waterige neusafscheiding en jeuk op de voorgrond staan¹²⁶⁻¹³⁵ en bij persisterende rinitis,¹²⁹⁻¹³⁶ al of niet met nasale obstructie.^{127,129,131,133} Langdurig gebruik verdient de voorkeur boven een *on-demand*-benadering, vooral bij persisterende rinitis.¹³⁷ Als obstructie op de voorgrond staat, kan meer worden verwacht van andere

medicatie, zoals inhalatiecorticosteroiden.^{138,139} Patiënten met zowel allergisch astma als allergische rinitis (ongeveer 70-80% van de patiënten met allergisch astma) kunnen baat hebben bij deze middelen.^{140,141} Intranasale antihistaminica (azelastine en levocabastine) werken snel (binnen 15 minuten) tegen jeuk en niezen,¹⁴²⁻¹⁴⁸ maar werken alleen in de neus. Ze worden vooral als *add-on*-therapie voorgeschreven naast een oraal antihistaminicum.¹⁴⁹

De eerstegeneratie- H_1 -antagonisten (chloorfeniramine, clemastine, hydroxyzine, ketotifen, oxatomide) zijn weinig selectief en hebben veel bijwerkingen bij systemische toediening, waaronder sedatie, depressie van het centrale zenuwstelsel, duizeligheid, droge mond en bemoeilijkte mictie.¹⁵⁰ Deze middelen worden daarom alleen nog voor lokale toediening aanbevolen. De orale H_1 antagonisten van de tweede generatie hebben nagenoeg geen bijwerkingen, behalve terfenadine, astemizol en ebastine, die bij hoge doseringen aritmieën kunnen veroorzaken.^{151,152} Astemizol is in Nederland om die reden uit de handel genomen. Het gebruik van ebastine en terfenadine wordt ontraden. Lokale H_1 -antihistaminica geven soms plaatselijke irritatie en tijdelijke reukstoornissen.

CONCLUSIE 1

Niveau 1

H_1 -receptorantagonisten zijn eerstekeuzemiddelen bij de behandeling van intermitterende vormen van allergische rinitis, al dan niet in combinatie met astma, waarbij niezen, waterige neusafscheiding en jeuk op de voorgrond staan.

Slater 1999¹⁴¹

Vraag 2. Wanneer zijn decongestiva bij allergische rinitis geïndiceerd?

Decongestiva (xylometazoline, oxymetazoline) zijn alfa-adrenerge agonisten en werken door middel van vasoconstrictie. Zowel bij allergische als niet-allergische rinitis zijn decongestiva effectief tegen nasale obstructie¹³⁶ maar niet tegen rinorroe of jeuk. Bij ernstige vormen van allergische rinitis kunnen decongestiva worden aangewend voor symptoombestrijding.¹⁵³ Het gebruik moet echter beperkt blijven tot korte kuren van minder dan 10 dagen.¹⁵⁴ Bij langdurig gebruik (> 10 dagen) kunnen hinderlijke bijwerkingen optreden in de vorm van *rebound*-zwelling na staken, gewenning en medicamenteuze rinitis.¹⁵⁵

CONCLUSIE 2

Niveau 4

Intranasale decongestiva zijn alleen geïndiceerd als symptoombestrijders voor een korte periode (< 10 dagen) bij ernstige allergische rinitis.

Vraag 3. Wat is de eerstekeuzebehandeling bij matige tot ernstige allergische rinitis?

Glucocorticosteroiden zijn effectieve onderdrukkers van het allergische en eosinofiele ontstekingsproces in de neus. Veel ontstekingscellen en cytokines worden in meer of mindere mate door glucocorticosteroiden onderdrukt.¹⁵⁶

De moderne nasale corticosteroiden (beclometason, budesonide, flunisolide, fluticason, mometason, triamcinolon) kunnen lokaal hoog worden gedoseerd en zijn de meest potente geneesmiddelen tegen allergische en niet-allergische rinitis.¹⁵⁷⁻¹⁶¹ Intranasale corticosteroiden zijn dan ook de eerstekeuzebehandeling voor patiënten met matige tot ernstige allergische rinitis.¹⁶²⁻¹⁶⁶ Ze zijn effectiever dan antihistaminica¹⁵⁷⁻¹⁶⁰ en cromoglicaten, met name wat betreft nasale obstructie. Ze moeten dagelijks lokaal in de neus worden toegediend, waarbij het in geval van hooikoorts verstandig is de behandeling te starten voor het begin van het pollenseizoen,¹⁶⁷ omdat ze relatief langzaam werken en het maximale effect pas na enkele weken wordt bereikt.¹⁶⁸ Bij lichte of intermitterende rinitissymptomen kan worden volstaan met een antihistaminicum.

Nasale steroiden worden goed verdragen en hebben weinig bijwerkingen.¹⁶⁹⁻¹⁷¹ Soms treden korstvorming, droogheid en geringe epistaxis op.¹⁷² Vaak helpt het als een ander preparaat wordt voorgeschreven. In zeldzame gevallen treedt septumperforatie op.¹⁷³ Er wordt daarom geadviseerd van het septum af te sprayen, richting de ooghoeken. Systemische effecten van nasale steroiden worden zelden waargenomen.¹⁷⁴ Contactallergieën zijn eveneens zeldzaam, maar wel beschreven.¹⁷⁵

CONCLUSIE 3

Niveau 1

Intranasale corticosteroiden zijn de eerstekeuzebehandeling voor patiënten met matige tot ernstige allergische rinitis en vooral geïndiceerd bij nasale obstructie.

*Weiner 1998*¹³⁹

Vraag 4. Zijn cromonen bij de behandeling van respiratoire allergie obsoleet?

De precieze werking van cromonen is niet goed bekend.¹⁷⁶ Men vermoedt dat deze middelen de mestcel stabiliseren en de eosinofilie bestrijden. Bij meerdaagse toediening zijn lokale cromoglicaten (cromoglicaat, nedocromil) effectief bij seizoensgebonden allergische rinitis¹⁷⁷⁻¹⁸¹ en bij persisterende rinitis,¹⁸²⁻¹⁸⁴ maar minder effectief dan antihistaminica¹⁸⁵ of nasale steroiden.^{184,186,187} Bij volwassenen is nog maar weinig plaats voor cromoglicaten bij de behandeling van allergische rinitis; er is nog wel een plaats bij allergische conjunctivitis. Bij kinderen en zwangere vrouwen hebben cromoglicaten ook nog een plaats, vanwege het uitstekende veilig-

heidsprofiel. Cromoglicaten hebben nagenoeg geen bijwerkingen. Soms is er lichte irritatie bij inademing van het inhalatiepoeder; sommigen vinden de smaak van cromoglicaat onplezierig.

CONCLUSIE 4

Niveau 1

Bij volwassenen zijn cromonen bij de behandeling van respiratoire allergie slechts zelden geïndiceerd aangezien antihistaminica en nasale steroïden effectiever zijn gebleken.

Schata 1991¹⁴⁶, Brogden 1974¹⁷⁸, Bousquet 1993¹⁸⁶

Vraag 5. Bestaat er een indicatie voor anticholinergica bij allergische rinitis?

Intranasaaltoegediend ipratropiumbromide geeft een lokale parasymphatische blokkade en een symptomatische vermindering van rinorroe bij niet-allergische en allergische rinitis,¹⁸⁸⁻¹⁹² waarbij toevoeging van ipratropium aan antihistaminica¹⁸⁹ of lokale corticosteroïden¹⁹⁰ een additief effect heeft. Ipratropium heeft weinig bijwerkingen. Klachten over een zeer droge neus, irritatie van de neus en epistaxis zijn het meest gerapporteerd. Ipratropiumneusspray is in Nederland niet verkrijgbaar, maar wel in andere Europese landen (onder meer in België, zonder recept).

CONCLUSIE 5

Niveau 2

Ipratropiumneusspray is, al of niet in combinatie met andere geneesmiddelen, effectief bij allergische rinitis waarbij waterige rinorroe op de voorgrond staat.

Meltzer 1992¹⁹¹, Georgitis 1992¹⁹²

Vraag 6. Bestaat er een indicatie voor orale corticosteroïden bij allergische rinitis?

Het werkingsmechanisme van orale corticosteroïden is gelijk aan dat van inhalatiesteroïden, maar systemische corticosteroïden bereiken andere gebieden van de hogere en lagere luchtwegen. Systemische glucocorticosteroïden (prednison, prednisolon, hydrocortison, dexamethason, methylprednisolon) mogen nooit de eerstekeuzebehandeling van allergische rinitis zijn. Wel kunnen ze worden gebruikt als laatste behandelingskeuze als alle andere behandelingen (met name fluticason nasules¹⁹³) ineffectief zijn.¹⁹⁴ Orale steroïden hebben in dat geval de voorkeur boven depotinjecties.¹⁹⁵ Korte kuren kunnen effectief zijn bij patiënten met ernstige seizoensgebonden klachten of bij neuspoliepen. Langdurig gebruik van orale steroïden (naast hoge

doses inhalatiecorticosteroiden) kan bij uitzondering nodig zijn in geval van gecombineerd ernstig astma met chronische rinosinusitis. Hierbij is het belangrijk de bijwerkingen goed te controleren en te behandelen. Om de bijwerkingen zo veel mogelijk te beperken is een enkele ochtenddosering van orale prednison de beste keuze, vanwege het minimale mineralocorticoïde effect, de korte halfwaardetijd en het geringe effect op de spieren.^{196,197}

Bijwerkingen van systemische steroiden zijn talrijk en ernstig. Het betreft onder meer osteoporose, hypertensie, diabetes mellitus, bijniersuppressie, glaucoom, adipositas, huidatrofie en spierzwakte. Alle patiënten die langer dan twee tot drie maanden met orale steroiden worden behandeld, dienen preventief te worden behandeld voor osteoporose.^{198,199} Intramusculaire depotinjecties kunnen lokale weefselatrofie veroorzaken en geven meer bijniersuppressie dan orale steroiden. Intranasale depots, bijvoorbeeld in poliepen, zijn gevaarlijk (kans op blindheid) en daarom obsoleet. Contra-indicaties voor systemische steroiden zijn legio en bekend.

CONCLUSIE 6

Niveau 3

Orale corticosteroiden kunnen bij uitzondering worden ingezet bij allergische rinitis als overige behandelingen niet afdoende zijn.

Mygind 2000¹⁹⁴, Brooks 1993¹⁹⁵

Vraag 7. Hoe effectief zijn leukotriënenreceptorantagonisten bij de behandeling van allergische rinitis?

Leukotriënenreceptorantagonisten (LTRA) binden in de neus aan receptoren van bloedvaten en slijmklieren en verminderen daarmee de nasale obstructie en slijmvorming. Uit meta-analyses blijkt dat LTRA bij hooikoorts effectief zijn,^{200,201} even effectief als antihistaminica,²⁰²⁻²⁰⁴ maar minder effectief dan nasale corticosteroiden.²⁰⁵⁻²⁰⁷ Deze middelen zijn eveneens effectief tegen rinitisklachten bij patiënten met zowel allergisch astma als allergische rinitis.²⁰⁸ Eén onderzoek heeft aangetoond aan dat LTRA in combinatie met antihistaminica een additief effect hebben boven antihistaminica alleen,²⁰² hetgeen in andere onderzoeken echter niet kon worden bevestigd.^{203,209}

CONCLUSIE 7

Niveau 1

LTRA zijn effectief bij patiënten met allergische rinitis, maar minder effectief dan nasale corticosteroiden.

Wilson 2004²⁰⁶, Rodrigo 2006²⁰⁷

Vraag 8. Wat is de plaats van anti-IgE bij de behandeling van respiratoire allergie?

Het gehumaniseerde antilichaam tegen IgE (omalizumab) vermindert de symptomen en verbetert de kwaliteit van leven bij patiënten met hooikoorts²¹⁰⁻²¹² en niet-seizoensgebonden rinitis.²¹³ Bij patiënten met gecombineerde astma en rinitis beschermt anti-IgE tegen astmaexacerbaties.²¹³ De combinatie van anti-IgE en immunotherapie lijkt veelbelovend.²¹⁴ Anti-IgE is in Nederland sinds november 2005 op recept verkrijgbaar. Gezien de hoge kosten en de beperkte gegevens ten aanzien van de effectiviteit van het middel bij allergische rinitis lijkt anti-IgE vooralsnog niet geïndiceerd voor deze aandoening. Bij patiënten met een moeilijk behandelbaar ernstig allergisch astma met exacerbaties, waarvoor orale corticosteroiden en/of opnames nodig zijn, kan omalizumab een deel van de *unmet need* invullen.^{2,215,216}

CONCLUSIE 8

Niveau 1
en 4

Anti-IgE is effectief tegen allergische rinitis (niveau 1), maar heeft gezien de hoge kosten (nog) geen plaats bij de routinematige behandeling van deze aandoening (niveau 4).

Chervinsky 2003²¹⁰, Casale 2001²¹¹, Adelroth 2000²¹²

AANBEVELINGEN

Niveau 4

Patiënten met zowel astma als rinitis zouden moeten worden behandeld met geneesmiddelen die beide aandoeningen adequaat kunnen bestrijden en bovendien veilig en kosteneffectief zijn.

Niveau 1

Bij lichte of intermitterende rinitis zijn orale of lokale antihistaminica eerste keuze.

Niveau 1

Voor persisterende allergische rinitis is onderhoudsbehandeling noodzakelijk. Lokale corticosteroiden zijn hierbij effectiever dan cromonen en leukotriënen-receptorantagonisten.

Niveau 4

Orale corticosteroiden en anti-IgE hebben een beperkte plaats bij de behandeling van chronische rinitis en dienen door de longarts slechts te worden voorgeschreven aan patiënten die tevens ernstig astma hebben en niet reageren op reguliere behandeling.

5.3 IMMUNOTHERAPIE

Werkwijze

Via systematische zoekacties werden meta-analyses (*meta-analysis OR systematic review*) gezocht en, indien niet voorhanden, relevante gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken (RCT's), gepubliceerd tot en met november 2005 in *Medline*-, *Embase*- en *Cochrane*-databases, met behulp van de volgende zoektermen: voor immunotherapie met subcutane toediening: (*asthma OR rhinitis OR hay fever*) AND (*immunotherap* OR desensit**); voor sublinguale immunotherapie: (*asthma OR rhinitis OR hay fever*) AND (*immunotherap* OR desensit**) AND (*sublingual*), beperkt tot onderzoek bij volwassenen, gepubliceerd in de Engelse taal.

Vraag 1. Wat zijn de indicaties voor immunotherapie bij respiratoire allergie?

Indicaties voor immunotherapie bij respiratoire allergie zijn in 1998 door diverse internationale panels van deskundigen geformuleerd.^{1,217,218} Volgens deze richtlijnen kan immunotherapie worden overwogen bij patiënten die matige tot ernstige symptomen houden ondanks allergeenvermijding en medicamenteuze ondersteuning. Essentieel hierbij is dat het gaat om een aangetoonde IgE-gemedieerde allergie en dat er een relatie bestaat tussen inhalatie van het allergeen en klachten. Er kunnen relatieve of absolute contra-indicaties voor immunotherapie bestaan. Patiënten met ernstig astma komen niet in aanmerking voor deze behandeling.

CONCLUSIE 1

Niveau 1

Bij een allergische rinitis en/of licht astma kan naast allergeenvermijding en medicamenteuze ondersteuning bij jonge patiënten met boom- en/of graspollenallergie ook supplementaire immunotherapie worden overwogen.

Bousquet 2001¹, Bousquet 1998²¹⁷, Dykewicz 1998²¹⁸, Abramson 2003²¹⁹

Vraag 2. Welke immunologische achtergrond heeft immunotherapie?

Allergie is geassocieerd met een T-helper-2-celrespons (Th2-respons) op allergene prikkels. Immunotherapie heeft invloed op T-cellen, waardoor de perifere en mucosale Th2-respons op allergeen verandert ten voordele van een Th1-respons.²²⁰ Na toediening van immunotherapie is interleukine-10 (IL-10)-productie aangetoond in perifere bloed en mucosale oppervlakten. IL-10 heeft veel antiallergische eigenschappen, zoals het remmen van mestcellen, eosinofiele granulocyten en T-cellen, en heeft bovendien invloed op B-cellen waardoor een klassenswitch van IgE naar IgG4 optreedt. Deze IL-10-producerende cellen worden ook wel T-regulatorische cellen genoemd en worden gekenmerkt door het CD4+CD25+-fenotype. De ombuiging van allergeenspecifieke effector-T-cellen naar regulatorische T-cellen wordt nu als cruciaal beschouwd bij de normale respons op allergenen.²²¹

CONCLUSIE 2

Niveau 2

Het immunomodulerende effect van immunotherapie berust op het induceren van T-celtoerantie.

Till 2004²²⁰, Jutel 2006²²²

Vraag 3. Wat is de effectiviteit van immunotherapie bij respiratoire allergie?

Allergeenspecifieke immunotherapie bestaat uit het in een opklimmende dosering toedienen van allergeenhoudende extracten tot een optimale onderhoudsdosis, met het doel de klachten te reduceren die worden veroorzaakt door het betreffende allergeen. Immunotherapie wordt in een klachtenvrije periode gestart. Na een inductiefase van zes tot 15 weken volgt een onderhoudsfase, waarbij de allergeenextracten worden toegediend met tussenpozen van twee tot zes weken. Er is geen onderzoek dat verschillende toedieningfrequenties vergelijkt. 'Preseizoenkuren' zijn kuren die uitsluitend in de maanden voor het pollenseizoen worden gegeven. Hoewel de oudere preseizoenkuren niet erg effectief zijn gebleken, lijken de recenter ontwikkelde kuren wel veelbelovend.²²² De langetermijneffectiviteit van deze kuren moet echter nog worden aangetoond. De meest toegepaste vorm van immunotherapie (en de enige die in de Verenigde Staten wordt gebruikt) is subcutane immunotherapie (SIT). Andere vormen zijn sublinguale (SLIT), orale, nasale en bronchiale immunotherapie. Hiervan wordt alleen de sublinguale vorm in Nederland gebruikt.

Gecontroleerd onderzoek laat zien dat SIT effectief is bij patiënten met allergische rinitis, al of niet met allergisch astma, vooral als het een allergie voor boom- of graspollen betreft.²²³⁻²²⁵ SIT heeft een additief effect bij patiënten met allergische rinitis die onvoldoende respons vertonen op medicamenteuze behandeling.²²⁴ SIT met katepitheelextract en huisstofmijtextract zijn eveneens effectief bij rinitis, zo blijkt uit placebogecontroleerd onderzoek.^{226,227} Meta-analyse laat zien dat SIT ook bij licht allergisch astma een gunstig effect heeft op de symptomen, dat medicatie kan worden verminderd en bronchiale hyperreactiviteit afneemt.²²⁸ Patiënten met astma hebben echter een verhoogd risico van systemische bijwerkingen,²¹⁷ hoewel dit bij gebruik van gemodificeerde extracten lijkt mee te vallen.²²⁹ SIT kan de ontwikkeling en progressie van astma bij sommige patiënten voorkomen.²³⁰⁻²³² In een onderzoek bij kinderen van zes tot 14 jaar met allergische rinitis hadden de kinderen die waren behandeld met SIT veel minder vaak ontwikkeling van astma dan zij die niet met SIT waren behandeld (25 versus 45% na drie jaar SIT).²³¹ Onderzoek heeft tevens aangetoond dat SIT bij kinderen met een monoallergie de ontwikkeling van nieuwe sensibilisaties kan voorkomen.²³³⁻²³⁵

CONCLUSIE 3A

Niveau 1

SIT is een effectieve behandeling van allergische rinitis en heeft een additief therapeutisch effect als medicamenteuze behandeling niet afdoende is.

Frew 2006²²⁴, Walker 1995²²⁵

CONCLUSIE 3B

Niveau 1

SIT kan bij jonge astmapatiënten met klinisch dominante gras- en/of boom-pollenallergie de bronchiale hyperreactiviteit verminderen en allergische symptomen verbeteren, hetgeen leidt tot gebruik van minder medicatie.

Abramson 1995²²⁸

CONCLUSIE 3C

Niveau 2

SIT kan de ontwikkeling van (seizoensgebonden) astma bij pollenallergie voorkomen.

Moller 2002²³¹, Polosa 2004²³²

Vraag 4. Hoe lang moet de behandeling met SIT duren en hoe lang houdt het effect aan?

Hoe lang SIT moet worden toegediend om een permanente verbetering van allergische symptomen te verkrijgen is nog steeds niet precies bekend. In een onderzoek bij volwassenen met allergische rinitis die drie tot vier jaar lang werden behandeld met SIT, hield de verbetering van de symptomen en het medicatiegebruik ten minste drie jaar aan na stoppen van de behandeling.²²³ Een aanhoudende verbetering van symptomen na ten minste drie jaar immunotherapie werd ook in andere onderzoeken beschreven.^{233,236,237} De meeste experts bevelen dan ook een duur van drie tot vijf jaar aan. Het klinische effect van SIT is beter naarmate een hogere totale dosering kan worden gegeven als onderhoudsdosis.^{224,238}

CONCLUSIE 4

Niveau 2

SIT dient minimaal drie jaar te worden gegeven; het effect kan een aantal jaren na stoppen aanhouden.

Durham 1999²²³, Des Roches 1997²³³, Eng 2006²³⁹

Vraag 5. Hoe veilig is SIT in het algemeen en bij astma in het bijzonder?

SIT kan systemische allergische reacties tot gevolg hebben. Dit risico is lager bij patiënten met rinitis dan bij patiënten met astma.^{217,240,241} De meeste bijwerkingen zijn beschreven bij toediening van waterige allergeenextracten, zoals worden gebruikt in de Verenigde Staten. Het totale aantal met SIT geassocieerde sterfgevallen tussen 1945 en 1984 in de Verenigde Staten bedroeg 46 (waarvan 24 bevestigd) bij een jaarlijks aantal injecties van 7 tot 10 miljoen.⁶³ De meest voorkomende bijwerking is een lokale reactie.³⁵ De meeste reacties treden op binnen 20 tot 30 minuten na injectie.²⁴⁰ Lokale reacties zijn niet voorspellend voor systemische reacties. In Nederland wordt vooral met gemodificeerde allergeenextracten (allergoiden of aluminiumgebonden extracten) gewerkt. Hierbij komen weinig systemische reacties voor.^{229,242} De extracten zijn gestandaardiseerd en mogen geen *batch-to-batch*-verschillen tonen tussen twee verschillende flacons. Deskundigen raden vanwege het risico van systemische bijwerkingen van SIT, vooral in de fase waarin de dosis wordt verhoogd, uit te laten voeren bij de specialist, waar de mogelijkheden van zuurstoftoediening en/of intubatie aanwezig zijn.^{35,217}

CONCLUSIE 5

Niveau 3

Bij de juiste patiëntselectie, gepaste voorzorgsmaatregelen en het gebruik van gemodificeerde en gestandaardiseerde allergeenextracten, is SIT veilig.

*Reid 1993*⁶³

Vraag 6. Wat is de plaats van sublinguale immunotherapie bij de behandeling van respiratoire allergie?

Een groeiend aantal onderzoeken laat een gunstig effect zien van sublinguale immunotherapie (SLIT) ten opzichte van een placebo wat betreft symptomen en medicatiegebruik, zoals beschreven in diverse systematische reviews en meta-analyses.²⁴³⁻²⁴⁵

De Taskforce van het *American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI)* en de *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI)* concludeerde in haar rapport van mei 2006 dat SLIT weliswaar een effectieve behandeling is voor respiratoire allergie, maar dat nog veel aspecten moeten worden onderzocht, zoals het bepalen van de minimaal effectieve dosis, het optimale behandelingsschema en de duur van de behandeling.²⁴⁵ Van SLIT zijn tot nu toe alleen lichte bijwerkingen gemeld, zoals jeuk en zwelling in de mond en gastro-intestinale klachten. SLIT is echter nooit toegepast bij patiënten met matig ernstig astma, bij wie het grootste risico van systemische bijwerkingen bestaat.

In Nederland zijn SLIT-preparaten nog niet geregistreerd. Momenteel is er nog te veel discussie om aan SLIT een definitieve plaats toe te kennen als immunomodulerende therapie bij respiratoire allergie.

CONCLUSIE 6

Niveau 1
en 4

Sublinguale immunotherapie is effectief ten opzichte van een placebo (niveau 1) maar is gezien het gebrek aan vergelijkend onderzoek nog geen alternatief voor subcutane immunotherapie (niveau 4).

Wilson 2005²⁴³, Ortolani 2006²⁴⁴, Cox 2006²⁴⁵

Vraag 7. Heeft immunotherapie een plaats bij polysensibilisatie voor inhalatieallergenen?

In het algemeen is men van mening dat SIT alleen moet worden gegeven aan patiënten met een monoallergie.³⁵ Veel onderzoeken naar de effectiviteit van SIT zijn gedaan met monotherapie, hetgeen heeft geleid tot het misverstand dat er geen plaats is voor SIT bij polysensibilisatie. In veel onderzoeken met SIT waren de patiënten echter voor diverse allergenen gesensibiliseerd.^{231,246-248} In de praktijk komen monoallergieën weinig voor. Daarom is een uitgebreide anamnese, samen met de uitkomst van allergologisch onderzoek, de leidraad tot het starten van SIT.²¹⁷ Als een patiënt diverse klinisch relevante allergieën heeft, kan SIT voor diverse inhalatieallergenen tegelijk worden overwogen, met een maximum van drie (dus bijvoorbeeld graspollen, boompollen en huisstofmijt). Er is geen aanpassing van de dosis van het geïnjecteerde allergeen noodzakelijk als combinatie-immunotherapie wordt gegeven.

CONCLUSIE 7

Niveau 4

Als een patiënt diverse klinisch relevante allergieën heeft, kan SIT voor diverse inhalatieallergenen tegelijk worden overwogen, met een maximum van drie.

AANBEVELINGEN

Niveau 1

Subcutane immunotherapie dient voorbehouden te blijven aan geselecteerde patiënten met aangetoonde IgE-gemedieerde allergische rinitis en/of licht astma, die ondanks allergeenvermijdende maatregelen en medicamenteuze therapie klachten houden.

Niveau 3

Bij subcutane immunotherapie dienen de allergeenextracten te zijn gestandaardiseerd en de injecties, na gepaste voorzorgsmaatregelen, te worden toegediend door een ervaringsdeskundige in een centrum dat is toegerust voor de behandeling van ernstige anafylactische reacties.

Niveau 2

Subcutane immunotherapie dient minimaal drie jaar te worden gegeven; het klinisch effect van subcutane immunotherapie is beter naarmate een hogere totale dosering kan worden gegeven als onderhoudsdosis.

Niveau 4

Wegens gebrek aan vergelijkend onderzoek is sublinguale immunotherapie nog geen alternatief voor subcutane immunotherapie.

Adviezen ter vermijding van blootstelling aan allergenen

Onderstaande adviezen zijn vrijwel integraal overgenomen uit een in 2004 gepubliceerde internationale richtlijn Allergie. Momenteel buigt een adviesgroep van de Nederlandse Gezondheidsraad zich over de waarde van een aantal van deze adviezen voor de Nederlandse situatie.

VERMINDEREN VAN HOEVEELHEID MIJTALLERGENEN IN HUIS

Niveau 1

- Was het beddengoed iedere één à twee weken bij meer dan 55-60 graden Celsius.
- Doe allergeendichte, huisstofmijtwerende hoezen om kussen, matras, dekbed.
- Zorg voor voldoende ventilatie in de slaapkamer opdat de relatieve vochtigheid beneden de 45-50% komt/blijft.

AANVULLENDE MAATREGELEN

- Gebruik een stofzuiger van goede kwaliteit (zuig minstens tweemaal per week) met dubbellaags stofzakken en een ingebouwd 'high efficiency particulate airtype-filter (HEPA) (vloeren, stoelen, banken, kale bedoppervlak).
- Na (laten) stofzuigen liefst twee tot drie uur de ruimte niet meer betreden. Bij zelf stofzuigen masker dragen.
- Gebruik een vochtige doek bij afnemen van stof.
- Zorg voor gladde (harde) vloerbedekking bijv. linoleum.
- Verwijder/verminder stoffen gordijnen (vervangen door wasbare katoenen gordijnen) en stoffen bekleding op stoelen en banken (vervangen door leer of vinyl) in de slaapkamer/woonkamer.
- Verwijder/verminder stoffen speelgoed/beesten van de slaapkamer. Was ze regelmatig bij 55-60 graden Celsius of bevries ze 24-48 uur in een vrieskist om de mijten te doden (daarna wassen).

- Laat huisdieren niet in de slaapkamer komen.
- Stel matras, kledjes en dergelijke, indien mogelijk, bloot (meer dan 3 uur) aan het volle zonlicht om de mijten te doden.

VERMINDEREN VAN CONTACT MET HOEVEELHEID POLLENALLERGEEN, ONDER ANDERE DOOR MECHANISCHE BARRIÈRES OP TE WERPEN

- Sluit de ramen en houdt de ramen gesloten tijdens pollenpiektijden, bijv. na grasmaaien als ook in de avonduren wanneer pollen vanuit hogere luchtlagen afzakken en na onweersbuien.
- Draag een (zonne)bril, eventueel een masker over neus en mond tijdens pollenpiektijden.
- Ga niet zelf grasmaaien, vermijdt het gebied waar net gras is gemaaid.
- Installeer een pollenfilter in de auto, houdt ramen gesloten.
- Hang in het pollenseizoen geen wasgoed buitenshuis te drogen, maar droog het in een wasdroger.
- Probeer beplanting van de woonomgeving met bomen en planten met hoog sensitizerende capaciteiten (zoals berken) tegen te gaan.
- Stel je bij uitstapjes of vakantie op de hoogte van de pollentoestand (teletekst 709, internet).
- Houdt rekening met welk vers fruit en welke groenten er worden gegeten in verband met eventuele kruisreactiviteit.

VERMINDEREN VAN HOEVEELHEID HUISDIERALLERGEEN CONTACT

- Zoek (indien mogelijk) elders een onderkomen voor het huisdier en neem geen nieuwe huisdieren in huis. Na verwijdering van huisdier goed (laten) stofzuigen en oppervlakten (inclusief wanden/muren) met vochtige doek afnemen.
- *Indien het huisdier niet kan worden verwijderd*, laat huisdieren in geen geval op de slaapkamer komen.
- Zorg voor glatte (harde) vloerbedekking bijv. linoleum.
- Stofzuig regelmatig (HEPA-filter), zorg dat dit gebeurt als de patiënt een paar uur afwezig is (katallergeen blijft lang in de lucht hangen). Vraag vrienden niet net voor bezoek hun huis te stofzuigen.
- Vraag of personen met diercontact vlak voor bezoek aan het huis van de patiënt schone kleren aandoen opdat de hoeveelheid allergeen dat wordt versleept, wordt beperkt.

- Was het beddengoed iedere één à twee weken.
- Overweeg als toevoeging aan andere maatregelen eventueel een luchtreiniger (HEPA).
- Huisdier tweemaal in de week wassen (waarschijnlijk minder praktisch) als ook zijn 'beddengoed'.

VERMINDEREN VAN CONTACT MET HOEVEELHEID SCHIMMELALLERGEEN

Binnenshuis

- Voorkom schimmelgroei en voorkom het in de lucht komen van schimmel-sporen gedurende schimmelverwijdering. Eventueel luchtzuiveraar met HEPA-filter.
- Zorg voor relatieve vochtigheid beneden 50%, gebruik eventueel vocht-verwijderaar/vochtvreters.
- Zorg voor verwarming in huis en voor een goede ventilatie.
- Gebruik een vijfprocents-ammoniumoplossing om schimmel te verwijderen van badkamer- of andere beschimmelde oppervlakken.
- Repareer lekkages direct.

Buitenshuis

- Vermijd composthopen.

VERMINDEREN BLOOTSTELLING AAN BINNENHUIS LUCHTVERVUILERS

- Synthetisch tapijt met prikkelende lucht verwijderen.
- Niet roken!

Bijlage 2

Literatuur

1. Bousquet J, Cauwenberge P van, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108 (5 Suppl):S147-334.
2. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Global initiative for asthma. Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO Workshop Report. 95-3695. 2005.
3. Linneberg A, Henrik NN, Frolund L, Madsen F, Dirksen A, Jorgensen T. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. The Copenhagen Allergy Study. *Allergy* 2002;57:1048-52.
4. Taramarcaz P, Gibson PG. The effectiveness of intranasal corticosteroids in combined allergic rhinitis and asthma syndrome. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1883-9.
5. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998;12:315-35.
6. Bousquet J, Chanez P, Campbell AM, Vignola AM, Godard P. Cellular inflammation in asthma. *Clin Exp Allergy* 1995;25 (Suppl 2):39-42.
7. Howarth PH. The cellular basis for allergic rhinitis. *Allergy* 1995;50:6-10.
8. Braunstahl GJ, Fokkens WJ, Overbeek SE, KleinJan A, Hoogsteden HC, Prins JB. Mucosal and systemic inflammatory changes in allergic rhinitis and asthma: a comparison between upper and lower airways. *Clin Exp Allergy* 2003;33:579-87.
9. Chakir J, Laviolette M, Turcotte H, Boutet M, Boulet LP. Cytokine expression in the lower airways of nonasthmatic subjects with allergic rhinitis: influence of natural allergen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:904-10.
10. Gaga M, Lambrou P, Papageorgiou N, Koulouris NG, Kosmas E, Fragakis S, et al. Eosinophils are a feature of upper and lower airway pathology in non-atopic asthma, irrespective of the presence of rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2000;30:663-9.
11. Laitinen T, Rasanen M, Kaprio J, Koskenvuo M, Laitinen LA. Importance of genetic factors in adolescent asthma: a population-based twin-family study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1073-8.
12. Janson C, Anto J, Burney P, Chinn S, de Marco R, Heinrich J, et al. The European Community Respiratory Health Survey: what are the main results so far? European Community Respiratory Health Survey II. *Eur Respir J* 2001;18:598-611.
13. Platts-Mills TA, Rakes G, Heymann PW. The relevance of allergen exposure to the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:S503-8.
14. Gern JE, Rosenthal LA, Sorkness RL, Lemanske RF Jr. Effects of viral respiratory infections on lung development and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:668-74.

15. Custovic A, Simpson BM, Simpson A, Kissen P, Woodcock A. Effect of environmental manipulation in pregnancy and early life on respiratory symptoms and atopy during first year of life: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:188-93.
16. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, Schreuer M, Waser M, Maisch S, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001;358:1129-33.
17. Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:419-25.
18. Braman SS, Barrows AA, DeCotiis BA, Settipane GA, Corrao WM. Airway hyperresponsiveness in allergic rhinitis. A risk factor for asthma. *Chest* 1987;91:671-4.
19. Guerra S, Sherrill DL, Baldacci S, Carrozzi L, Pistelli F, Di Pede F, et al. Rhinitis is an independent risk factor for developing cough apart from colds among adults. *Allergy* 2005;60:343-9.
20. Bousquet J, Boushey HA, Busse WW, Canonica GW, Durham SR, Irvin CG, et al. Characteristics of patients with seasonal allergic rhinitis and concomitant asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34:897-903.
21. Corren J, Manning BE, Thompson SF, Hennessy S, Strom BL. Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:415-9.
22. Crystal-Peters J, Neslusan C, Crown WH, Torres A. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma-related hospitalizations and emergency department visits. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:57-62.
23. Taramarcaz P, Gibson PG. Intranasal corticosteroids for asthma control in people with coexisting asthma and rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD003570.
24. McLane ML, Nelson JA, Lenner KA, Hejal R, Kotaru C, Skowronski M, et al. Integrated response of the upper and lower respiratory tract of asthmatic subjects to frigid air. *J Appl Physiol* 2000;88:1043-50.
25. Braunstahl GJ, Overbeek SE, KleinJan A, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:469-76.
26. Corren J, Adinoff AD, Irvin CG. Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:611-8.
27. Braunstahl GJ, Fokkens W. Nasal involvement in allergic asthma. *Allergy* 2003;58:1235-43.
28. Bucca C, Rolla G, Brussino L, De R, V, Bugiani M. Are asthma-like symptoms due to bronchial or extrathoracic airway dysfunction? *Lancet* 1995;346:791-5.
29. Bardin PG, Heerden BB van, Joubert JR. Absence of pulmonary aspiration of sinus contents in patients with asthma and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:82-8.
30. Udem BJ, McAlexander M, Hunter DD. Neurobiology of the upper and lower airways. *Allergy* 1999;54 (Suppl 57):81-93.
31. Denburg JA, Inman MD, Wood L, Ellis R, Sehmi R, Dahlback M, et al. Bone marrow progenitors in allergic airways diseases: studies in canine and human models. *Int Arch Allergy Immunol* 1997;113:181-3.
32. Ciprandi G, Cirillo I, Vizzaccaro A, Milanese M, Tosca MA. Airway function and nasal inflammation in seasonal allergic rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 2004;34:891-6.
33. Ng ML, Warlow RS, Chrishanthan N, Ellis C, Walls RS. Preliminary criteria for the definition of allergic rhinitis: a systematic evaluation of clinical parameters in a disease cohort (II). *Clin Exp Allergy* 2000;30:1417-22.

34. Skoner DP. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S2-8.
35. Position paper: Immunotherapy. (EAACI) The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1993;48:7-35.
36. Ng ML, Warlow RS, Chrisanthan N, Ellis C, Walls R. Preliminary criteria for the definition of allergic rhinitis: a systematic evaluation of clinical parameters in a disease cohort (I). *Clin Exp Allergy* 2000;30:1314-31.
37. Scadding G, Drake-Lee A, Durham SR, et al. Rhinitis management guidelines: British Society for Allergy and Clinical Immunology. 1-38. 1998.
38. Cauwenberge P van, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy* 2000;55:116-34.
39. Lund V. Allergic rhinitis - making the correct diagnosis. *Clin Exp Allergy* 1998;28 (Suppl 6):25-8.
40. Terreehorst I, Oosting AJ, Tempels-Pavlica Z, Monchy JG de, Bruijnzeel-Koomen CA, Hak E, et al. Prevalence and severity of allergic rhinitis in house dust mite-allergic patients with bronchial asthma or atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1160-5.
41. Graf P. Long-term use of oxy- and xylometazoline nasal sprays induces rebound swelling, tolerance, and nasal hyperreactivity. *Rhinology* 1996;34:9-13.
42. Aberg N, Sundell J, Eriksson B, Hesselmar B, Aberg B. Prevalence of allergic diseases in schoolchildren in relation to family history, upper respiratory infections, and residential characteristics. *Allergy* 1996;51:232-7.
43. Settignano RA, Lieberman P. Update on nonallergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:494-507.
44. Fokkens W, Lund V, Bachert C, Clement P, Hellings P, Holmstrom M, et al. EAACI position paper on rhinosinusitis and nasal polyps executive summary. *Allergy* 2005;60:583-601.
45. Aalokken TM, Hagtvedt T, Dalen I, Kolbenstvedt A. Conventional sinus radiography compared with CT in the diagnosis of acute sinusitis. *Dentomaxillofac Radiol* 2003;32:60-2.
46. Pfister R, Lutolf M, Schapowal A, Glatte B, Schmitz M, Menz G. Screening for sinus disease in patients with asthma: a computed tomography-controlled comparison of A-mode ultrasonography and standard radiography. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:804-9.
47. Brinke A ten, Sterk PJ, Masclee AA, Spinhoven P, Schmidt JT, Zwinderman AH, et al. Risk factors of frequent exacerbations in difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J* 2005;26:812-8.
48. Mascia K, Borish L, Patrie J, Hunt J, Phillips CD, Steinke JW. Chronic hyperplastic eosinophilic sinusitis as a predictor of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:652-7.
49. Pearlman DS. Pathophysiology of the inflammatory response. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:S132-7.
50. Wever AM, Wever-Hess J. Testing for inhalant allergy in asthma. *Clin Exp Allergy* 1993;23:976-81.
51. Petersson G, Dreborg S, Ingestad R. Clinical history, skin prick test and RAST in the diagnosis of birch and timothy pollinosis. *Allergy* 1986;41:398-407.
52. Haahtela T, Jaakonmaki I. Relationship of allergen-specific IgE antibodies, skin prick tests and allergic disorders in unselected adolescents. *Allergy* 1981;36:251-6.
53. Schafer T, Hoelscher B, Adam H, Ring J, Wichmann HE, Heinrich J. Hay fever and predictive value of prick test and specific IgE antibodies: a prospective study in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:120-9.

54. Bernstein IL, Storms WW. Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint Task Force on Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75:543-625.
55. Wide L, Bennich H, Johansson SG. Diagnosis of allergy by an in-vitro test for allergen antibodies. *Lancet* 1967;2:1105-7.
56. Wood RA, Phipatanakul W, Hamilton RG, Eggleston PA. A comparison of skin prick tests, intradermal skin tests, and RASTs in the diagnosis of cat allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:773-9.
57. Chodirker WB, Piotrowska A. Allergy testing: comparison of skin and in vitro tests of allergic reagin. *Can Med Assoc J* 1977;116:1254-7.
58. Ferguson AC, Murray AB. Predictive value of skin prick tests and radioallergosorbent tests for clinical allergy to dogs and cats. *CMAJ* 1986;134:1365-8.
59. Veen MJ van der, Mulder M, Witteman AM, Ree R van, Aalberse RC, Jansen HM, et al. False-positive skin prick test responses to commercially available dog dander extracts caused by contamination with house dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*) allergens. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1028-34.
60. Position paper: Allergen standardization and skin tests. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1993;48:48-82.
61. Zee JS van der, Swieten P van, Jansen HM, Aalberse RC. Skin tests and histamine release with P1-depleted *Dermatophagoides pteronyssinus* body extracts and purified P1. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:884-96.
62. Niemeijer NR, Goedewaagen B, Kauffman HF, Monchy JG de. Optimization of skin testing. I. Choosing allergen concentrations and cutoff values by factorial design. *Allergy* 1993;48:491-7.
63. Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, Platts-Mills TA. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985-1989. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:6-15.
64. Demoly P, Michel F, Bousquet J. In vivo methods for study of allergy. Skin tests, techniques and interpretation. Middleton E RCEAN, Yunginger J BWe, editors. *Allergy, principles and practice*. [5th edition], 530-9. 1998. St Louis, Mosby Co.
65. Yman L. Standardization of IgE antibody assays. *J Int Fed Clin Chem* 1991;3:198-203.
66. Veen MJ van der, Ree R van, Aalberse RC, Akkerdaas J, Koppelman SJ, Jansen HM, et al. Poor biologic activity of cross-reactive IgE directed to carbohydrate determinants of glycoproteins. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:327-34.
67. Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG, Bindslev-Jensen C. The clinical relevance of sensitization to pollen-related fruits and vegetables in unselected pollen-sensitized adults. *Allergy* 2005;60(2):218-25.
68. Amlot PL, Kemeny DM, Zachary C, Parkes P, Lessof MH. Oral allergy syndrome (OAS): symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. *Clin Allergy* 1987;17:33-42.
69. Collins-Williams C, Bremner K. Comparison of skin tests and RAST in the diagnosis of atopic hypersensitivity. *Ann Allergy* 1976;36:161-4.
70. Pepys J, Roth A, Carroll KB. RAST, skin and nasal tests and the history in grass pollen allergy. *Clin Allergy* 1975;5:431-42.
71. Chipps BE, Talamo RC, Mellits ED, Valentine MD. Immediate (IgE-mediated) skin testing in the diagnosis of allergic disease. *Ann Allergy* 1978;41:211-5.

72. Rao KS, Menon PK, Hilman BC, Sebastian CS, Bairnsfather L. Duration of the suppressive effect of tricyclic antidepressants on histamine-induced wheal-and-flare reactions in human skin. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:752-7.
73. Wever AM, Wever-Hess J, Schayck CP van, Weel C van. Evaluation of the Phadiatop test in an epidemiological study. *Allergy* 1990;45:92-7.
74. Pastorello EA, Incorvaia C, Ortolani C, Bonini S, Canonica GW, Romagnani S, et al. Studies on the relationship between the level of specific IgE antibodies and the clinical expression of allergy: I. Definition of levels distinguishing patients with symptomatic from patients with asymptomatic allergy to common aeroallergens. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:580-7.
75. Crobach MJ, Hermans J, Kaptein AA, Ridderikhoff J, Petri H, Mulder JD. The diagnosis of allergic rhinitis: how to combine the medical history with the results of radioallergosorbent tests and skin prick tests. *Scand J Prim Health Care* 1998;16:30-6.
76. Niemeijer NR, Monchy JG de. Age-dependency of sensitization to aero-allergens in asthmatics. *Allergy* 1992;47:431-5.
77. Arshad SH, Karmaus W, Matthews S, Mealy B, Dean T, Frischer T, et al. Association of allergy-related symptoms with sensitisation to common allergens in an adult European population. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2001;11(2):94-102.
78. Soparkar GR, Patel PC, Cockcroft DW. Inhalant atopic sensitivity to grasshoppers in research laboratories. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:61-5.
79. Eriksson NE. Allergy screening with Phadiatop and CAP Phadiatop in combination with a questionnaire in adults with asthma and rhinitis. *Allergy* 1990;45:285-92.
80. Crobach MJ, Kaptein AA, Kramps JA, Hermans J, Ridderikhoff J, Mulder JD. The Phadiatop test compared with RAST, with the CAP system;proposal for a third Phadiatop outcome: "inconclusive". *Allergy* 1994;49:170-6.
81. Matricardi PM, Nisini R, Biselli R, D'Amelio R. Evaluation of the overall degree of sensitization to airborne allergens by a single serologic test: implications for epidemiologic studies of allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:68-79.
82. Williams PB, Siegel C, Portnoy J. Efficacy of a single diagnostic test for sensitization to common inhalant allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:196-202.
83. Kerkhof M, Dubois AE, Postma DS, Schouten JP, Monchy JG de. Role and interpretation of total serum IgE measurements in the diagnosis of allergic airway disease in adults. *Allergy* 2003;58:905-11.
84. Sinclair D, Peters SA. The predictive value of total serum IgE for a positive allergen specific IgE result. *J Clin Pathol* 2004;57:956-9.
85. Tschopp JM, Sistek D, Schindler C, Leuenberger P, Perruchoud AP, Wuthrich B, et al. Current allergic asthma and rhinitis: diagnostic efficiency of three commonly used atopic markers (IgE, skin prick tests, and Phadiatop). Results from 8329 randomized adults from the SAPALDIA Study. *Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. Allergy* 1998;53:608-13.
86. Bowton DL, Fasano MB, Bass DA. Skin sensitivity to allergen does not accurately predict airway response to allergen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80:207-11.
87. Cockcroft DW, Murdock KY, Kirby J, Hargreave F. Prediction of airway responsiveness to allergen from skin sensitivity to allergen and airway responsiveness to histamine. *Am Rev Respir Dis* 1987;135:264-267.

88. Cockcroft DW, Davis BE, Boulet LP, Deschesnes F, Gauvreau GM, O'Byrne PM, et al. The links between allergen skin test sensitivity, airway responsiveness and airway response to allergen. *Allergy* 2005;60:56-9.
89. Bodtger U, Jacobsen CR, Poulsen LK, Malling HJ. Long-term repeatability of the skin prick test is high when supported by history or allergen-sensitivity tests: a prospective clinical study. *Allergy* 2003;58:1180-6.
90. Bodtger U, Linneberg A. Remission of allergic rhinitis: An 8-year observational study. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1384-8.
91. Nicholson PJ, Cullinan P, Taylor AJ, Burge PS, Boyle C. Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med* 2005;62:290-9.
92. Veen MJ van der, Lopuhaa CE, Aalberse RC, Jansen HM, Zee JS van der. Bronchial allergen challenge with isolated major allergens of *Dermatophagoides pteronyssinus*: the role of patient characteristics in the early asthmatic response. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:24-31.
93. Custovic A, Taggart SC, Francis HC, Chapman MD, Woodcock A. Exposure to house dust mite allergens and the clinical activity of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:64-72.
94. Platts-Mills TA, Tovey ER, Mitchell EB, Moszoro H, Nock P, Wilkins SR. Reduction of bronchial hyper-reactivity during prolonged allergen avoidance. *Lancet* 1982;2:675-8.
95. Grootendorst DC, Dahlen SE, Bos JW van den, Duiverman EJ, Veselic-Charvat M, Vrijlandt EJ, et al. Benefits of high altitude allergen avoidance in atopic adolescents with moderate to severe asthma, over and above treatment with high dose inhaled steroids. *Clin Exp Allergy* 2001;31:400-8.
96. Peroni DG, Boner AL, Vallone G, Antolini I, Warner JO. Effective allergen avoidance at high altitude reduces allergen-induced bronchial hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149:1442-6.
97. Niemeijer NR, Monchy JG de. Age-dependency of sensitization to aero-allergens in asthmatics. *Allergy* 1992;47:431-5.
98. Position statement. Environmental allergen avoidance in allergic asthma. Ad Hoc Working Group on Environmental Allergens and Asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:203-5.
99. Custovic A, Murray CS, Gore RB, Woodcock A. Controlling indoor allergens. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:432-41.
100. Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15 (Suppl 16):4-32.
101. Sheikh A, Hurwitz B. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis. The Cochrane Database of Systematic Reviews Issue 4 Art. No.: CD001563. DOI: 10.1002/14651858. 2001.
102. Bemt, L van den, Knapen L van, Vries MP de, Jansen M, Cloosterman S, Schayck CP van. Clinical effectiveness of a mite allergen-impermeable bed-covering system in asthmatic mite-sensitive patients. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:858-62.
103. O'Connor GT. Allergen avoidance in asthma: what do we do now? *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:26-30.
104. Terreehorst I, Hak E, Oosting AJ, Tempels-Pavlica Z, Monchy JG de, Bruijnzeel-Koomen CA, et al. Evaluation of impermeable covers for bedding in patients with allergic rhinitis. *N Engl J Med* 2003;349:237-46.
105. Rijssenbeek-Nouwens LH, Oosting AJ, Bruijnzeel-Koomen CA, Bruin-Weller MS. Anti-allergic mattress covers in asthma: to do or not to do? *Clin Exp Allergy* 2003;33:1613-7.
106. Luczynska C, Tredwell E, Smeeton N, Burney P. A randomized controlled trial of mite allergen-impermeable bed covers in adult mite-sensitized asthmatics. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1648-53.

107. Marks GB, Tovey ER, Green W, Shearer M, Salome CM, Woolcock AJ. House dust mite allergen avoidance: a randomized controlled trial of surface chemical treatment and encasement of bedding. *Clin Exp Allergy* 1994;24:1078-83.
108. Rijssenbeek-Nouwens LH, Oosting AJ, Bruin-Weller MS, Bregman I, Monchy JG de, Postma DS. Clinical evaluation of the effect of anti-allergic mattress covers in patients with moderate to severe asthma and house dust mite allergy: a randomised double blind placebo controlled study. *Thorax* 2002;57:784-90.
109. Liccardi G, Cazzola M, Walter CG, Passalacqua G, D'Amato G. New insights in allergen avoidance measures for mite and pet sensitized patients. A critical appraisal. *Respir Med* 2005;99:1363-76.
110. Morgan WJ, Crain EF, Gruchalla RS, O'Connor GT, Kattan M, Evans R III, et al. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med* 2004;351:1068-80.
111. Simpson A, Custovic A. The role of allergen avoidance in the secondary prevention of atopic disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:223-7.
112. Eggleston PA. Improving indoor environments: reducing allergen exposures. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:122-6.
113. Gotzsche PC, Johansen HK, Schmidt LM, Burr ML. House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004 Oct 18;4:CD001187.
114. Kilburn S, Lasserson TJ, McKean M. Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:CD002989.
115. Custovic A, Wijk RG. The effectiveness of measures to change the indoor environment in the treatment of allergic rhinitis and asthma: ARIA update (in collaboration with GA(2)LEN). *Allergy* 2005;60:1112-5.
116. Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA, Weiss ST. Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:636-42.
117. Pedersen B, Dahl R, Lindqvist N, Mygind N. Nasal inhalation of the glucocorticoid budesonide from a spacer for the treatment of patients with pollen rhinitis and asthma. *Allergy* 1990;45:451-6.
118. Pedersen W, Hjuler I, Bisgaard H, Mygind N. Nasal inhalation of budesonide from a spacer in children with perennial rhinitis and asthma. *Allergy* 1998;53:383-7.
119. Foresi A, Pelucchi A, Gherson G, Mastropasqua B, Chiapparino A, Testi R. Once daily intranasal fluticasone propionate (200 micrograms) reduces nasal symptoms and inflammation but also attenuates the increase in bronchial responsiveness during the pollen season in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:274-82.
120. Henriksen JM, Wenzel A. Effect of an intranasally administered corticosteroid (budesonide) on nasal obstruction, mouth breathing, and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1984;130:1014-8.
121. Aubier M, Levy J, Clerici C, Neukirch F, Herman D. Different effects of nasal and bronchial glucocorticosteroid administration on bronchial hyperresponsiveness in patients with allergic rhinitis. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:122-6.
122. Corren J, Adinoff AD, Buchmeier AD, Irvin CG. Nasal beclomethasone prevents the seasonal increase in bronchial responsiveness in patients with allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:250-6.
123. Sandrini A, Ferreira IM, Jardim JR, Zamel N, Chapman KR. Effect of nasal triamcinolone acetonide on lower airway inflammatory markers in patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:313-20.

124. Leynaert B, Neukirch C, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Quality of life in allergic rhinitis and asthma. A population-based study of young adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1391-6.
125. Borish L. Allergic rhinitis: systemic inflammation and implications for management. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:1021-31.
126. Golightly LK, Greos LS. Second-generation antihistamines: actions and efficacy in the management of allergic disorders. *Drugs* 2005;65:341-84.
127. Bachert C, Brostoff J, Scadding GK, Tasman J, Stalla-Bourdillon A, Murrieta M. Mizolastine therapy also has an effect on nasal blockade in perennial allergic rhinoconjunctivitis. RIPERAN Study Group. *Allergy* 1998;53:969-75.
128. Brogden RN, McTavish D. Acrivastine. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in allergic rhinitis, urticaria and related disorders. *Drugs* 1991;41:927-40.
129. Day JH, Ellis AK, Rafeiro E. Levocetirizine: a new selective H1 receptor antagonist for use in allergic disorders. *Drugs Today (Barc)* 2004;40:415-21.
130. Haria M, Fitton A, Peters DH. Loratadine. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in allergic disorders. *Drugs* 1994;48:617-37.
131. Markham A, Wagstaff AJ. Fexofenadine. *Drugs* 1998;55:269-74.
132. McTavish D, Goa KL, Ferrill M. Terfenadine. An updated review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1990;39:552-74.
133. Murdoch D, Goa KL, Keam SJ. Desloratadine: an update of its efficacy in the management of allergic disorders. *Drugs* 2003;63:2051-77.
134. Richards DM, Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Astemizole. A review of its pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1984;28:38-61.
135. Spencer CM, Faulds D, Peters DH. Cetirizine. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in selected allergic disorders. *Drugs* 1993;46:1055-80.
136. Wiseman LR, Faulds D. Ebastine. a review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the treatment of allergic disorders. *Drugs* 1996;51:260-77.
137. Ciprandi G, Passalacqua G, Mincarini M, Ricca V, Canonica GW. Continuous versus on demand treatment with cetirizine for allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:507-11.
138. Wiseman LR, Benfield P. Intranasal fluticasone propionate. A reappraisal of its pharmacology and clinical efficacy in the treatment of rhinitis. *Drugs* 1997;53:885-907.
139. Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998;317:1624-9.
140. Aaronson DW. Evaluation of cetirizine in patients with allergic rhinitis and perennial asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76:440-6.
141. Slater JW, Zechnich AD, Haxby DG. Second-generation antihistamines: a comparative review. *Drugs* 1999;57:31-47.
142. McNeely W, Wiseman LR. Intranasal azelastine. A review of its efficacy in the management of allergic rhinitis. *Drugs* 1998;56:91-114.
143. Noble S, McTavish D. Levocabastine. An update of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the topical treatment of allergic rhinitis and conjunctivitis. *Drugs* 1995;50:1032-49.

144. LaForce C, Dockhorn RJ, Prenner BM, Chu TJ, Kraemer MJ, Widlitz MD, et al. Safety and efficacy of azelastine nasal spray (Astelin NS) for seasonal allergic rhinitis: a 4-week comparative multicenter trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996;76:181-8.
145. Ratner PH, Findlay SR, Hampel F Jr., Bavel J van, Widlitz MD, Freitag JJ. A double-blind, controlled trial to assess the safety and efficacy of azelastine nasal spray in seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:818-25.
146. Schata M, Jorde W, Richarz-Barthauer U. Levocabastine nasal spray better than sodium cromoglycate and placebo in the topical treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:873-8.
147. Dahl R, Pedersen B, Larsen B. Intranasal levocabastine for the treatment of seasonal allergic rhinitis: a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Rhinology* 1995;33:121-5.
148. Bachert C, Wagenmann M, Vossen-Holzenkamp S. Intranasal levocabastine provides fast and effective protection from nasal allergen challenge. *Rhinology* 1996;34:140-3.
149. Weiler JM, Meltzer EO. Azelastine nasal spray as adjunctive therapy to azelastine tablets in the management of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:327-32.
150. Meltzer EO. Performance effects of antihistamines. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:613-9.
151. Barbey JT, Anderson M, Ciprandi G, Frew AJ, Morad M, Priori SG, et al. Cardiovascular safety of second-generation antihistamines. *Am J Rhinol* 1999;13:235-43.
152. Passalacqua G, Bousquet J, Bachert C, Church MK, Bindsley-Jensen C, Nagy L, et al. The clinical safety of H1-receptor antagonists. An EAACI position paper. *Allergy* 1996;51:666-75.
153. Cauwenberge P van. Management of rhinitis--the specialist's opinion. *Clin Exp Allergy* 1998;28 (Suppl 6):29-33.
154. Graf P, Enerdal J, Hallen H. Ten days' use of oxymetazoline nasal spray with or without benzalkonium chloride in patients with vasomotor rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1999;125:1128-32.
155. Graf P, Hallen H, Juto JE. Four-week use of oxymetazoline nasal spray (Nezeril) once daily at night induces rebound swelling and nasal hyperreactivity. *Acta Otolaryngol* 1995;115:71-5.
156. Fokkens WJ, Godthelp T, Holm AF, Kleinjan A. Local corticosteroid treatment: the effect on cells and cytokines in nasal allergic inflammation. *Am J Rhinol* 1998;12:21-6.
157. Foresi A. A comparison of the clinical efficacy and safety of intranasal fluticasone propionate and antihistamines in the treatment of rhinitis. *Allergy* 2000;55 (Suppl 62):12-4.
158. Howarth PH. A comparison of the anti-inflammatory properties of intranasal corticosteroids and antihistamines in allergic rhinitis. *Allergy* 2000;55 (Suppl 62):6-11.
159. Weiner JM, Abramson MJ, Puy RM. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomised controlled trials. *BMJ* 1998;317:1624-9.
160. Yanez A, Rodrigo GJ. Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;89:479-84.
161. Lange B, Lukat KF, Rettig K, Holtappels G, Bachert C. Efficacy, cost-effectiveness, and tolerability of mometasone furoate, levocabastine, and disodium cromoglycate nasal sprays in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:272-82.
162. Stanaland BE. Once-daily budesonide aqueous nasal spray for allergic rhinitis: a review. *Clin Ther* 2004;26:473-92.

163. Onrust SV, Lamb HM. Mometasone furoate. A review of its intranasal use in allergic rhinitis. *Drugs* 1998;56:725-45.
164. Jeal W, Faulds D. Triamcinolone acetonide. A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in the management of allergic rhinitis. *Drugs* 1997;53:257-80.
165. Brogden RN, McTavish D. Budesonide. An updated review of its pharmacological properties, and therapeutic efficacy in asthma and rhinitis. *Drugs* 1992;44:375-407.
166. Long A, McFadden C, DeVine D, Chew P, Kupelnick B, Lau J. Management of allergic and nonallergic rhinitis. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 2002;1-6.
167. Andersson M, Andersson P, Pipkorn U. Topical glucocorticosteroids and allergen-induced increase in nasal reactivity: relationship between treatment time and inhibitory effect. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:1019-26.
168. Holm AF, Fokkens WJ, Godthelp T, Mulder PG, Vroom TM, Rijntjes E. A 1-year placebo-controlled study of intranasal fluticasone propionate aqueous nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis: a safety and biopsy study. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1998;23:69-73.
169. Drunen C van, Meltzer EO, Bachert C, Bousquet J, Fokkens WJ. Nasal allergies and beyond: a clinical review of the pharmacology, efficacy, and safety of mometasone furoate. *Allergy* 2005;60 (Suppl 80):5-1.
170. Lipworth BJ, Jackson CM. Safety of inhaled and intranasal corticosteroids: lessons for the new millennium. *Drug Saf* 2000;23:11-33.
171. Edwards TB. Effectiveness and safety of beclomethasone dipropionate, an intranasal corticosteroid, in the treatment of patients with allergic rhinitis. *Clin Ther* 1995;17:1032-41.
172. LaForce C. Use of nasal steroids in managing allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:S388-94.
173. Cervin A, Andersson M. Intranasal steroids and septum perforation - an overlooked complication? A description of the course of events and a discussion of the causes. *Rhinology* 1998;36:128-32.
174. Allen DB. Systemic effects of intranasal steroids: an endocrinologist's perspective. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:S179-90.
175. Bircher AJ, Pelloni F, Langauer MS, Muller D. Delayed hypersensitivity reactions to corticosteroids applied to mucous membranes. *Br J Dermatol* 1996;135:310-3.
176. Norris AA. Pharmacology of sodium cromoglycate. *Clin Exp Allergy* 1996;26 (Suppl 4):5-7.
177. Holopainen E, Backman A, Salo OP. Effect of disodium cromoglycate on seasonal allergic rhinitis. *Lancet* 1971;1:55-7.
178. Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Sodium cromoglycate (cromolyn sodium). II. Allergic rhinitis and other conditions. *Drugs* 1974;7:283-96.
179. Knottnerus IG, Riley PA. A clinical overview of Tilarin. *Allergy* 1996;51:28-34.
180. Schuller DE, Selcow JE, Joos TH, Hannaway PJ, Hirsch SR, Schwartz HJ, et al. A multicenter trial of nedocromil sodium, 1% nasal solution, compared with cromolyn sodium and placebo in ragweed seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:554-61.
181. Ruhno J, Denburg J, Dolovich J. Intranasal nedocromil sodium in the treatment of ragweed-allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:570-4.
182. Girard JP, Bertrand J. Study of 2% solution of sodium cromoglycate in perennial rhinitis assessed by subjective and objective parameters. *Clin Allergy* 1975;5:301-9.

183. Cohan RH, Bloom FL, Rhoades RB, Wittig HJ, Haugh LD. Treatment of perennial allergic rhinitis with cromolyn sodium. Double-blind study on 34 adult patients. *J Allergy Clin Immunol* 1976;58:121-8.
184. Hillas J, Booth RJ, Somerfield S, Morton R, Avery J, Wilson JD. A comparative trial of intra-nasal beclomethasone dipropionate and sodium cromoglycate in patients with chronic perennial rhinitis. *Clin Allergy* 1980;10:253-8.
185. Schata M, Jorde W, Richarz-Barthauer U. Levocabastine nasal spray better than sodium cromoglycate and placebo in the topical treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:873-8.
186. Bousquet J, Chanal I, Alquie MC, Charpin D, Didier A, Germouty J, et al. Prevention of pollen rhinitis symptoms: comparison of fluticasone propionate aqueous nasal spray and disodium cromoglycate aqueous nasal spray. A multicenter, double-blind, double-dummy, parallel-group study. *Allergy* 1993;48:327-33.
187. Welsh PW, Stricker WE, Chu CP, Naessens JM, Reese ME, Reed CE, et al. Efficacy of beclomethasone nasal solution, flunisolide, and cromolyn in relieving symptoms of ragweed allergy. *Mayo Clin Proc* 1987;62:125-34.
188. Kaiser HB, Findlay SR, Georgitis JW, Grossman J, Ratner PH, Tinkelman DG. Long-term treatment of perennial allergic rhinitis with ipratropium bromide nasal spray 0.06%. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:1128-32.
189. Finn AF Jr., Aaronson D, Korenblat P, Lumry W, Settupane G, Spector S, et al. Ipratropium bromide nasal spray 0.03% provides additional relief from rhinorrhea when combined with terfenadine in perennial rhinitis patients; a randomized, double-blind, active-controlled trial. *Am J Rhinol* 1998;12:441-9.
190. Dockhorn R, Aaronson D, Bronsky E, Chervinsky P, Cohen R, Ehtessabian R, et al. Ipratropium bromide nasal spray 0.03% and beclomethasone nasal spray alone and in combination for the treatment of rhinorrhea in perennial rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;82:349-59.
191. Meltzer EO, Orgel HA, Bronsky EA, Findlay SR, Georgitis JW, Grossman J, et al. Ipratropium bromide aqueous nasal spray for patients with perennial allergic rhinitis: a study of its effect on their symptoms, quality of life, and nasal cytology. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:242-9.
192. Georgitis JW. The anticholinergic treatment of allergic perennial rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:1071-6.
193. Aukema AA, Mulder PG, Fokkens WJ. Treatment of nasal polyposis and chronic rhinosinusitis with fluticasone propionate nasal drops reduces need for sinus surgery. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1017-23.
194. Mygind N, Laursen LC, Dahl M. Systemic corticosteroid treatment for seasonal allergic rhinitis: a common but poorly documented therapy. *Allergy* 2000;55:11-5.
195. Brooks CD, Karl KJ, Francom SF. Oral methylprednisolone acetate (Medrol Tablets) for seasonal rhinitis: examination of dose and symptom response. *J Clin Pharmacol* 1993;33:816-22.
196. Dunlap NE, Fulmer JD. Corticosteroid therapy in asthma. *Clin Chest Med* 1984;5:669-83.
197. Mash B, Bheekie A, Jones PW. Inhaled vs oral steroids for adults with chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD002160.
198. Staa TP van, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002;13:777-87.
199. Cranney A, Adachi JD. Corticosteroid-induced osteoporosis: a guide to optimum management. *Treat Endocrinol* 2002;1:271-9.
200. Philip G, Malmstrom K, Hampel FC, Weinstein SF, LaForce CF, Ratner PH, et al. Montelukast for treating seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the spring. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1020-8.

201. Adelsberg J van, Philip G, Pedinoff AJ, Meltzer EO, Ratner PH, Menten J, et al. Montelukast improves symptoms of seasonal allergic rhinitis over a 4-week treatment period. *Allergy* 2003;58:1268-76.
202. Meltzer EO, Malmstrom K, Lu S, Prenner BM, Wei LX, Weinstein SF, et al. Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:917-22.
203. Nayak AS, Philip G, Lu S, Malice MP, Reiss TF. Efficacy and tolerability of montelukast alone or in combination with loratadine in seasonal allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the fall. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:592-600.
204. Adelsberg J van, Philip G, LaForce CF, Weinstein SF, Menten J, Malice MP, et al. Randomized controlled trial evaluating the clinical benefit of montelukast for treating spring seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:214-22.
205. Wilson AM, Dempsey OJ, Sims EJ, Lipworth BJ. A comparison of topical budesonide and oral montelukast in seasonal allergic rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 2001;31:616-24.
206. 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.
207. Rodrigo GJ, Yanez A. The role of antileukotriene therapy in seasonal allergic rhinitis: a systematic review of randomized trials. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2006;96:779-86.
208. Pullerits T, Praks L, Ristioja V, Lotvall J. Comparison of a nasal glucocorticoid, antileukotriene, and a combination of antileukotriene and antihistamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:949-55.
209. Wilson AM, Orr LC, Coutie WJ, Sims EJ, Lipworth BJ. A comparison of once daily fexofenadine versus the combination of montelukast plus loratadine on domiciliary nasal peak flow and symptoms in seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2002;32:126-32.
210. Chervinsky P, Casale T, Townley R, Tripathy I, Hedgecock S, Fowler-Taylor A, et al. Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:160-7.
211. Casale TB, Condemi J, LaForce C, Nayak A, Rowe M, Watrous M, et al. Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:2956-67.
212. Adelroth E, Rak S, Haahtela T, Aasand G, Rosenhall L, Zetterstrom O, et al. Recombinant humanized mAb-E25, an anti-IgE mAb, in birch pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:253-9.
213. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet LP, Hedgecock S, Blogg M, et al. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy* 2004;59:709-17.
214. Kuehr J, Brauburger J, Zielen S, Schauer U, Kamin W, Berg A von, et al. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:274-80.
215. Oba Y, Salzman GA. Cost-effectiveness analysis of omalizumab in adults and adolescents with moderate-to-severe allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:265-9.
216. Humbert M, Beasley R, Ayres J, Slavin R, Hebert J, Bousquet J, et al. Benefits of omalizumab as add-on therapy in patients with severe persistent asthma who are inadequately controlled despite best available therapy (GINA 2002 step 4 treatment): INNOVATE. *Allergy* 2005;60:309-16.

217. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ, Alvarez-Cuesta E, Canonica GW, Chapman MD, et al. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. World Health Organization. American academy of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:401-5.
218. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, Nicklas R, Lee R, Blessing-Moore J, et al. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:478-518.
219. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;4:CD001186. 220. Till SJ, Francis JN, Nouri-Aria K, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1025-34.
221. Jutel M, Akdis M, Blaser K, Akdis CA. Mechanisms of allergen specific immunotherapy - T-cell tolerance and more. *Allergy* 2006;61:796-807.
222. Corrigan CJ, Kettner J, Doemer C, Cromwell O, Narkus A. Efficacy and safety of preseasonal-specific immunotherapy with an aluminium-adsorbed six-grass pollen allergoid. *Allergy* 2005;60:801-7.
223. 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;341:468-75.
224. Frew AJ, Powell RJ, Corrigan CJ, Durham SR. Efficacy and safety of specific immunotherapy with SQ allergen extract in treatment-resistant seasonal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:319-25.
225. Walker SM, Varney VA, Gaga M, Jacobson MR, Durham SR. Grass pollen immunotherapy: efficacy and safety during a 4-year follow-up study. *Allergy* 1995;50:405-13.
226. D'Souza MF, Pepys J, Wells ID, Tai E, Palmer F, Overell BG, et al. Hyposensitization with Dermatophagoides pteronyssinus in house dust allergy: a controlled study of clinical and immunological effects. *Clin Allergy* 1973;3:177-93.
227. Hedlin G, Heilborn H, Lilja G, Norrind K, Pegelow KO, Schou C, et al. Long-term follow-up of patients treated with a three-year course of cat or dog immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:879-85.
228. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:969-74.
229. Blumberga G, Groes L, Haugaard L, Dahl R. Steroid-sparing effect of subcutaneous SQ-standardised specific immunotherapy in moderate and severe house dust mite allergic asthmatics. *Allergy* 2006;61:843-8.
230. Malling HJ. The position of immunotherapy in the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1997;7:356-7.
231. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:251-6.
232. Polosa R, Li GF, Mangano G, Paolino G, Mastruzzo C, Vancheri C, et al. Effect of immunotherapy on asthma progression, BHR and sputum eosinophils in allergic rhinitis. *Allergy* 2004;59:1224-8.
233. Des Roches, A, Paradis L, Menardo JL, Bouges S, Daures JP, Bousquet J. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:450-3.
234. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Morabito L, Parmiani S. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1392-7.

235. Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, Isola S, Puccinelli P, Parmiani S, et al. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not. A retrospective study. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1295-1302.
236. 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.
237. Ariano R, Kroon AM, Augeri G, Canonica GW, Passalacqua G. Long-term treatment with allergoid immunotherapy with *Parietaria*. Clinical and immunologic effects in a randomized, controlled trial. *Allergy* 1999;54:313-9.
238. Ewbank PA, Murray J, Sanders K, Curran-Everett D, Dreskin S, Nelson HS. A double-blind, placebo-controlled immunotherapy dose-response study with standardized cat extract. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:155-61.
239. 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.
240. Nettis E, Giordano D, Pannofino A, Ferrannini A, Tursi A. Safety of inhalant allergen immunotherapy with mass units-standardized extracts. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1745-9.
241. Bousquet J, Michel FB. Safety considerations in assessing the role of immunotherapy in allergic disorders. *Drug Saf* 1994;10:5-17.
242. Bousquet J, Hejjaoui A, Soussana M, Michel FB. Double-blind, placebo-controlled immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids. IV. Comparison of the safety and efficacy of two dosages of a high-molecular-weight allergoid. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:490-7.
243. Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2005;60:4-12.
244. Ortolani C, Agostinis F, Amoroso S, Ariano R, Barbato A, Bassi M, et al. Practice parameters for sublingual immunotherapy. *Monaldi Arch Chest Dis* 2006;65:44-6.
245. Cox LS, Linnemann DL, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson HS. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1021-35.
246. Arvidsson MB, Lowhagen O, Rak S. Effect of 2-year placebo-controlled immunotherapy on airway symptoms and medication in patients with birch pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:777-83.
247. Bodtger U, Poulsen LK, Jacobi HH, Malling HJ. The safety and efficacy of subcutaneous birch pollen immunotherapy – a one-year, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 2002;57:297-305.
248. Varney VA, Edwards J, Tabbah K, Brewster H, Mavroleon G, Frew AJ. Clinical efficacy of specific immunotherapy to cat dander: a double-blind placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 1997;27:860-7.

Bijlage 3

Conclusies

HOOFDSTUK 2

CONCLUSIE 1A

Niveau 1

Er is een grote mate van comorbiditeit en overeenkomst in immunopathologie tussen allergische rinitis en astma, hetgeen wijst op een gemeenschappelijke etiologie.

Braunstahl 2003⁸, Chakir 2000⁹, Gaga 2000¹⁰

CONCLUSIE 1B

Niveau 1

Genetische predispositie en omgevingsfactoren, vooral blootstelling aan allergenen, virusinfecties en irriterende stoffen, spelen een belangrijke rol bij het ontstaan van allergische luchtwegaandoeningen.

Laitinen 1998¹¹, Gern 2005¹⁴, Custovic 2001¹⁵, Riedler 2001¹⁶

CONCLUSIE 2

Niveau 2

Patiënten met allergische rinitis hebben een drie keer zo grote kans op het ontwikkelen van astma als gezonde individuen.

Guerra 2002¹⁷, Braman 1987¹⁸

CONCLUSIE 3

Niveau 2

Een verminderde neusfunctie (opwarming, bevochtiging en filtering van ingeademde lucht), evenals toename van allergische ontsteking in de neus leidt tot verergering van astma.

McLane 2000²⁴, Braunstahl 2001²⁵, Corren 1992²⁶

CONCLUSIE 4

Niveau 2
en 4

Er worden in de literatuur verschillende mechanismen genoemd, die verantwoordelijk zijn voor de relatie tussen klachten van de neus en de longen:

- naso-bronchiale reflex (niveau 4);
- systemische ontstekingsrespons (niveau 2).

Denburg 1997³¹, Ciprandi 2004³²

HOOFDSTUK 3

CONCLUSIE 1

Tabel 2. Classificatie van allergische rinitis volgens ARIA

Intermitterend	< 4 dagen per week of < 4 weken per jaar
Persisterend	> 4 dagen per week of > 4 weken per jaar
Mild	Geen van de volgende symptomen aanwezig: <ul style="list-style-type: none">• slaaponderbreking;• beperking van dagelijkse activiteiten;• invloed op werk of school;• andere zeer storende symptomen.
Matig ernstig	Eén van de volgende symptomen aanwezig: <ul style="list-style-type: none">• slaaponderbreking;• beperking van dagelijkse activiteiten;• invloed op werk of school;• andere zeer storende symptomen.

CONCLUSIE 2

Niveau 1

Om de diagnose allergische rinitis te kunnen stellen volstaat een typische anamnese van optreden van neusklachten na contact met een allergene stimulus en een positieve allergietest voor het desbetreffende allergeen.

Lund 1998³⁹, Terreehorst 2002⁴⁰

CONCLUSIE 3

Niveau 2

Bij astmapatiënten komt behalve allergische rinitis ook andere neuspathologie vaker voor, zoals sinusitis en neuspoliepen. Dit is relevant aangezien deze aandoeningen het beloop van astma nadelig kunnen beïnvloeden.

Braunstahl 2003²⁷, Fokkens 2005⁴⁴, Brinke, ten 2005⁴⁷

CONCLUSIE 4

Niveau 1

Een CT-scan is superieur aan conventionele beeldvorming bij de diagnostiek van sinusitis.

Aalokken 2003⁴⁵, Pfister 1994⁴⁶

HOOFSTUK 4

CONCLUSIE 1

Niveau 1

Allergiediagnostiek dient te zijn gericht op het aantonen van de aanwezigheid van allergeenspecifiek IgE door middel van RAST of een huidtest.

Petterson 1986⁵¹, Haahtela 1981⁵², Schafer 2003⁵³

CONCLUSIE 2

Niveau 1

De huidtest en RAST hebben beide een goede sensitiviteit en specificiteit voor het aantonen van specifiek IgE en kunnen, rekeninghoudend met de voor- en nadelen van elke test, beide worden gebruikt voor allergiediagnostiek.

Wood 1999⁵⁶, Chodirker 1977⁵⁷, Ferguson 1986⁵⁸

CONCLUSIE 3

Niveau 2

De overeenstemming tussen de resultaten van RAST en huidtest bedraagt ongeveer 90% voor veelvoorkomende en goed gestandaardiseerde allergenen.

Collins-Williams 1976⁶⁹, Pepys 1975⁷⁰

CONCLUSIE 4

Niveau 1

Antihistaminica en sommige psychofarmaca dienen, afhankelijk van de werkzaamheid van het geneesmiddel, enkele uren tot dagen voor de huidtest te worden gestaakt.

Chipps 1978⁷¹, Rao 1988⁷²

CONCLUSIE 5

Niveau 2

Een positieve huidtest of RAST is geen bewijs voor het bestaan van een klinisch relevante allergie, maar moet worden geïnterpreteerd in de context van anamnese en aanvullend onderzoek.

Pastorello 1995⁷⁴, Crobach⁷⁵

CONCLUSIE 6

Niveau 2

Patiënten bij wie wordt gedacht aan respiratoire allergie kunnen in eerste instantie worden getest op de in Nederland meest voorkomende inhalatieallergenen, te weten huisstofmijt, kat, hond, graspollen, boompollen, knaagdieren en schimmels.

Wever 1992⁷⁴, Niemeijer 1992⁷⁶, Arshad 2001⁷⁷

CONCLUSIE 7

Niveau 2

De Phadiatop-test voor inhalatieallergenen is geschikt ter uitsluiting van een relevante respiratoire allergie bij een lage *a-priori*-kans.

Crobach 1994⁸⁰, Matricardi 1994⁸¹, Williams 2001⁸²

CONCLUSIE 8

Niveau 2

Bepaling van het totaal-IgE heeft geen toegevoegde waarde voor het aantonen of uitsluiten van respiratoire allergie boven de huidtest of Phadiatop.

Kerkhof 2003⁸³, Sinclair 2004⁸⁴, Tschopp 1998⁸⁵

CONCLUSIE 9

Niveau 2

Het gehalte allergeenspecifiek IgE in het bloed is niet gerelateerd aan de ernst van de allergische symptomen.

Bowton 1998⁸⁶, Cockroft 1987⁸⁷, Cockroft 2005⁸⁸

CONCLUSIE 10

Niveau 3

Remissie van sensibilisatie voor omgevingsallergenen, gedefinieerd als het niet meer aantoonbaar zijn van specifiek IgE, is betrekkelijk zeldzaam.

Bodtger 2004⁹⁰

CONCLUSIE 11

Niveau 2

Bronchiale allergeenprovocatie speelt geen rol bij de diagnostiek van respiratoire allergieën, behalve in geval van beroepsastma.

Cockroft 1987⁸⁷, Cockroft 2005⁸⁸, Veen, van der 1998⁹²

HOOFDSTUK 5.1

CONCLUSIE 1A

Niveau 1

Complete vermijding van allergenen waarvoor iemand is gesensibiliseerd, is effectief bij de behandeling van allergisch astma en rinitis.

Sheikh 2001¹⁰¹

CONCLUSIE 1B

Niveau 2

Bij kinderen zijn de effecten van allergeenwerende maatregelen duidelijker aantoonbaar dan bij volwassenen.

Morgan 2004¹¹⁰, Simpson 2005¹¹¹

CONCLUSIE 1C

Niveau 1

Bij volwassenen met allergisch astma of rinitis is het gebruik van allergeenwerende matrashoezen als solomaatregel niet effectief gebleken.

Terreehorst 2003¹⁰⁴, Luczynska 2003¹⁰⁶, Marks 1994¹⁰⁷, Rijssenbeek-Nouwens 2002¹⁰⁸

HOOFDSTUK 5.2

CONCLUSIE 1

Niveau 1

H₁-receptorantagonisten zijn eerstekeuzemiddelen bij de behandeling van intermitterende vormen van allergische rinitis, al dan niet in combinatie met astma, waarbij niezen, waterige neusafscheiding en jeuk op de voorgrond staan.

Slater 1999¹⁴¹

CONCLUSIE 2

Niveau 4

Intranasale decongestiva zijn alleen geïndiceerd als symptoombestrijders voor een korte periode (< 10 dagen) bij ernstige allergische rinitis.

CONCLUSIE 3

Niveau 1

Intranasale corticosteroiden zijn de eerstekeuzebehandeling voor patiënten met matige tot ernstige allergische rinitis en vooral geïndiceerd bij nasale obstructie.

Weiner 1998¹³⁹

CONCLUSIE 4

Niveau 1

Bij volwassenen zijn cromonen bij de behandeling van respiratoire allergie slechts zelden geïndiceerd aangezien antihistaminica en nasale steroïden effectiever zijn gebleken.

Schata 1991¹⁴⁶, Brogden 1974¹⁷⁸, Bousquet 1993¹⁸⁶

CONCLUSIE 5

Niveau 2

Ipratropiumneusspray is, al of niet in combinatie met andere geneesmiddelen, effectief bij allergische rinitis waarbij waterige rinorroe op de voorgrond staat.

Meltzer 1992¹⁹¹, Georgitis 1992¹⁹²

CONCLUSIE 6

Niveau 3

Orale corticosteroiden kunnen bij uitzondering worden ingezet bij allergische rinitis als overige behandelingen niet afdoende zijn.

Mygind 2000¹⁹⁴, Brooks 1993¹⁵⁵

CONCLUSIE 7

Niveau 1

LTRA zijn effectief bij patiënten met allergische rinitis, maar minder effectief dan nasale corticosteroiden.

Wilson 2004²⁰⁶, Rodrigo 2006²⁰⁷

CONCLUSIE 8

Niveau 1
en 4

Anti-IgE is effectief tegen allergische rinitis (niveau 1), maar heeft gezien de hoge kosten (nog) geen plaats bij de routinebehandeling van deze aandoening (niveau 4).

Chervinsky 2003²¹⁰, Casale 2001²¹¹, Adalroth 2000²¹²

HOOFDSTUK 5.3

CONCLUSIE 1

Niveau 1

Bij een allergische rinitis en/of licht astma kan naast allergeenvermijding en medicamenteuze ondersteuning bij jonge patiënten met boom- en/of graspol-lenallergie ook supplementaire immunotherapie worden overwogen.

Bousquet 2001¹, Bousquet 1998²¹⁷, Dykewicz 1998²¹⁸, Abramson 2003²¹⁹

CONCLUSIE 2

Niveau 2

Het immunomodulerende effect van immunotherapie berust op het induceren van T-celtoerantie.

Till 2004²²⁰, Jutel 2006²²²

CONCLUSIE 3A

Niveau 1

SIT is een effectieve behandeling van allergische rinitis en heeft een additief therapeutisch effect als medicamenteuze behandeling niet afdoende is.

Frew 2006²²⁴, Walker 1995²²⁵

CONCLUSIE 3B

Niveau 1

SIT kan bij jonge astmapatiënten met klinisch dominante gras- en/of boom-pollenallergie de bronchiale hyperreactiviteit verminderen en allergische symptomen verbeteren, hetgeen leidt tot gebruik van minder medicatie.

Abramson 1995²²⁸

CONCLUSIE 3C

Niveau 2

SIT kan de ontwikkeling van (seizoensgebonden) astma bij pollenallergie voorkomen.

Moller 2002²³¹, Polosa 2004²³²

CONCLUSIE 4

Niveau 2

SIT dient minimaal drie jaar te worden gegeven; het effect kan een aantal jaren na stoppen aanhouden.

Durham 1999²²³, Des Roches 1997²³³, Eng²³⁹

CONCLUSIE 5

Niveau 3

Bij de juiste patiëntselectie, gepaste voorzorgsmaatregelen en het gebruik van gemodificeerde en gestandaardiseerde allergeenextracten, is SIT veilig.

Reid 1993⁶³

CONCLUSIE 6

Niveau 1
en 4

Sublinguale immunotherapie is effectief ten opzichte van een placebo (niveau 1) maar is gezien het gebrek aan vergelijkend onderzoek nog geen alternatief voor subcutane immunotherapie (niveau 4).

Wilson 2005²⁴³, Ortolani 2006²⁴⁴, Cox 2006²⁴⁵

CONCLUSIE 7

Niveau 4

Als een patiënt diverse klinisch relevante allergieën heeft, kan SIT voor diverse inhalatieallergenen tegelijk worden overwogen, met een maximum van drie.

Aanbevelingen

Niveau 2	Allergische rinitis en allergisch astma dienen te worden beschouwd als aandoeningen met grote overeenkomsten in etiologie en immunopathologie.
Niveau 2	Allergische rinitis dient, naast andere bekende risicofactoren, te worden beschouwd als een risicofactor voor het ontstaan van astma.
Niveau 2	Bij het beschrijven van de ernst van allergische rinitis verdient de classificatie zoals beschreven in de ARIA-richtlijnen de voorkeur. Hierbij wordt de ernst van de aandoening geclassificeerd op basis van de aanwezigheid van symptomen.
Niveau 2	Patiënten met allergisch astma dienen door middel van anamnese en lichamelijk onderzoek adequaat te worden geëvalueerd voor neusproblematiek.
Niveau 1	De diagnose allergische rinitis dient te zijn gebaseerd op de combinatie van een typische anamnese van allergeengeïnduceerde symptomen en het aantonen van allergeenspecifiek IgE door middel van een huidtest of RAST.
Niveau 2	Allergeenextracten die worden gebruikt voor een huidtest of RAST dienen te zijn gestandaardiseerd en overeen te komen met de in Nederland meest voorkomende allergenen.
Niveau 1	Voor het doen van een huidtest dienen antihistaminica en sommige psychofarmaca drie tot tien dagen van tevoren te worden gestaakt.
Niveau 3	Bronchiale allergeenprovocatie speelt geen rol bij de routinematige diagnostiek van respiratoire allergieën.
Niveau 1	Het vermijden van allergenen waarvoor de patiënt is gesensibiliseerd, dient te worden beschouwd als een integraal en effectief onderdeel van de behandeling van respiratoire allergie.

Niveau 1	Het voorschrijven van huisstofmijtwerende matrashoezen dient te geschieden als onderdeel van een pakket maatregelen dat erop is gericht de leefomgeving van de voor huisstofmijt gesensibiliseerde patiënt zo goed mogelijk te saneren.
Niveau 4	Patiënten met zowel astma als rinitis zouden moeten worden behandeld met geneesmiddelen die beide aandoeningen adequaat kunnen bestrijden en bovendien veilig en kosteneffectief zijn.
Niveau 1	Bij lichte of intermitterende rinitis zijn orale of lokale antihistaminica eerste keuze.
Niveau 1	Voor persisterende allergische rinitis is onderhoudsbehandeling noodzakelijk. Lokale corticosteroïden zijn hierbij effectiever dan cromonen en leukotriënen-receptorantagonisten.
Niveau 4	Orale corticosteroïden en anti-IgE hebben een beperkte plaats bij de behandeling van chronische rinitis en dienen door de longarts slechts te worden voorgeschreven aan patiënten die tevens ernstig astma hebben en niet reageren op reguliere behandeling.
Niveau 1	Subcutane immunotherapie dient voorbehouden te blijven aan geselecteerde patiënten met aangetoonde IgE-gemedieerde allergische rinitis en/of licht astma, die ondanks allergeenvermijdende maatregelen en medicamenteuze therapie klachten houden.
Niveau 3	Bij subcutane immunotherapie dienen de allergeenextracten te zijn gestandaardiseerd en de injecties, na gepaste voorzorgsmaatregelen, te worden toegediend door een ervaringsdeskundige in een centrum dat is toegerust voor de behandeling van ernstige anafylactische reacties.
Niveau 2	Subcutane immunotherapie dient minimaal drie jaar te worden gegeven; het klinisch effect van subcutane immunotherapie is beter naarmate een hogere totale dosering kan worden gegeven als onderhoudsdosis.
Niveau 4	Wegens gebrek aan vergelijkend onderzoek is sublinguale immunotherapie nog geen alternatief voor subcutane immunotherapie.

Kwaliteitsindicatoren

De gekozen indicatoren zijn bedoeld voor intern beleid van specialisten (en artsen die onder de verantwoordelijkheid van de specialist werken), als hulpmiddel bij de implementatie van de richtlijn. Deze indicatoren zijn ongeschikt als prestatie-indicatoren en kunnen geen financieel beleid sturen. De indicatoren zijn ontworpen om kwaliteit, doelmatigheid en veiligheid te meten. Toegankelijkheid en patiëntgerichtheid worden niet gemeten. De gekozen indicatoren zijn volgens de opstellers van de richtlijn van groot belang voor de klinische praktijk en zijn gekozen vanwege de praktische uitvoerbaarheid. De uitkomst van de indicator wordt uitgedrukt in een getal of in een ja/nee-score, bijvoorbeeld het aantal astmapatiënten bij wie anamnese en onderzoek van de neus in het patiëntendossier zijn gedocumenteerd, het aantal patiënten bij wie een huidtest of RAST is verricht, het gebruik van gestandaardiseerde allergeenextracten en de aanwezigheid van een intubatieset in de instelling. De indicatoren zijn getoetst volgens het *appraisal of indicators through research and evaluation* (AIRE)-protocol.

1. Bij iedere patiënt die de longarts bezoekt vanwege klachten passend bij astma, is het nuttig bij de anamnese te informeren naar eventuele neusproblematiek en de neus en bijholten te betrekken bij het lichamelijk onderzoek.
2. Bij iedere patiënt met typische anamnese van allergeengeïnduceerde symptomen, is het nuttig allergeenspecifiek IgE aan te tonen door middel van huidtest of RAST.
3. Bij subcutane immunotherapie dienen de allergeenextracten te zijn gestandaardiseerd en te worden toegediend door een ervaringsdeskundige in een centrum dat is toegerust voor de behandeling van ernstige anafylactische reacties.