

CHAPTER 11. SAMENVATTING EN CONCLUSIES

Inleiding

Hyperreactiviteit van de nasale mucosa wordt gedefinieerd als een toegenomen gevoeligheid van het neusslijmvlies voor aspecifieke stimuli. Een dergelijke gevoeligheid voor stimuli, zoals temperatuurovergang, de geur van parfums en tabaksrook, uit zich in symptomen van niezen, loopneus en neusverstopping. Deze aspecifieke prikkels geven in het algemeen bij gezonde personen geen aanleiding tot neusklachten.

Naar analogie van technieken, waarmee bronchiale hyperreactiviteit wordt vastgelegd, is het gebruikelijk om - ondanks de verschillen tussen bovenste en onderste luchtwegen - de nasale hyperreactiviteit te meten door middel van applicatie in de neus van farmaca, als histamine of methacholine.

Twee vraagstellingen vormen het uitgangspunt van dit proefschrift:

1. Wat is de beste meetmethode van een nasale hyperreactiviteit?
2. Wat is de klinische betekenis van nasale hyperreactiviteit in relatie tot allergische rhinitis?

In hoofdstuk 2 wordt een overzicht gegeven van de literatuur over nasale hyperreactiviteit, IgE-gemedieerde allergie en de relatie hiertussen. Uit dit overzicht wordt een aantal conclusies getrokken.

Allereerst bestaat er een grote variatie in meetmethoden om hyperreactiviteit in de laboratoriumsituatie vast te leggen.

Het is onduidelijk welke meetmethode de beste is en in hoeverre bevindingen bij de ene onderzoekspopulatie (b.v. patiënten met een allergische rhinitis) kunnen worden geëxtrapoleerd naar andere groepen (patiënten met niet-allergische rhinitis vasomotorica en patiënten met een infectieuze rhinitis). Voorts bestaat er nog weinig inzicht in de pathofysiologie van nasale hyperreactiviteit. Ook is nooit nagegaan in hoeverre "klinische" hyperreactiviteit, vastgelegd aan de hand van een zorgvuldige anamnese of van klachtenscores, en "gemeten" hyperreactiviteit, bepaald met behulp van nasale provocatietesten, met elkaar samenhangen.

Tenslotte is uit de literatuur wel duidelijk, dat IgE-gemedieerde allergie en nasale hyperreactiviteit met elkaar kunnen samenhangen. Echter is onbekend hoe deze

allergeen-geïnduceerde hyperreactiviteit tot stand komt. Onderzoeken naar de rol hierbij van bepaalde celpopulaties en mediators zijn meestal alleen beschrijvend van aard en kunnen de pathofysiologie niet verklaren. Met name is onduidelijk, in hoeverre de late allergische reactie, die in de lagere luchtwegen gecorreleerd is aan toename van de bronchiale hyperreactiviteit, samenhangt met hyperreactiviteit van de nasale mucosa.

Meting van nasale hyperreactiviteit

In dit proefschrift werden meetmethoden van nasale hyperreactiviteit systematisch onderzocht aan de hand van:

- evaluatie van verschillende applicatietechnieken
- gebruik van verschillende stimuli als histamine, methacholine en phentolamine,
- het vastleggen van verschillende symptomen:
- niezen, secretie en toename van neuswegweerstand (NAR) na histamineprovocatie,
- secretie na methacholine-provocatie,
- toename in NAR na phentolamine-provocatie,

onderzoek bij verschillende groepen:

- patiënten met allergische rhinitis,
- niet-allergische rhinitis vasomotorica,
- infectieuze rhinitis en
- gezonde personen.

In hoofdstuk 3 werd aangetoond, dat de wijze van provocatie op zich van invloed kan zijn op de testresultaten. Mechanische verneveling van een vloeistof onder druk geeft aanleiding tot een lichte toename in NAR (17% van de uitgangswaarde) bij patiënten met allergische rhinitis. Derhalve kan de nasale respons op een testvloeistof voor een klein deel het gevolg zijn van rechtstreekse stimulatie van het neusslijmvlies. In de eerste onderzoeken van dit proefschrift (hoofdstuk 7 en 9) werd gebruik gemaakt van deze wijze van provocatie. Echter zal deze applicatiemethode de conclusies van deze studies nauwelijks beïnvloeden, gezien de geringe invloed op de NAR in absolute zin.

Bovendien worden in deze onderzoeken ook andere symptomen, als niezen en neussecretie, gebruikt om de hyperreactiviteit mede vast te leggen. In de andere onderzoeken (hoofdstuk 4, 5, 6 en 8) werd gebruik gemaakt van een eenvoudige neusspray zonder effect op de NAR.

In hoofdstuk 4 wordt de nasale reactiviteit voor histamine, methacholine en phentolamine bij patiënten met een allergische rhinitis vergeleken met die bij gezonde personen. De patiënten onderscheidden zich als groep van de gezonde personen door een toegenomen reactiviteit op histamine, gemeten aan de hand van reflex-gemedieerde symptomen, als niezen en secretie. Door bepaling van de neuswegweerstand was het niet mogelijk om de patiënten van gezonde personen te onderscheiden. Het bleek ook mogelijk om door provocatie met methacholine (secretie) en met phentolamine (neuswegweerstand) de groep patiënten en de groep gezonde personen van elkaar te onderscheiden. Ondanks de significante verschillen tussen de 2 groepen werd tussen beide groepen een overlapping in individuele drempelbepalingen voor deze drie stoffen gevonden.

In hoofdstuk 5 wordt een onderzoek beschreven bij patiënten met niet-allergische rhinitis vasomotorica. Op grond van de anamnese konden deze patiënten in 2 groepen worden onderverdeeld : in "runners" met een anamnese van loopneus en/of niezen, en "blockers", voornamelijk gekarakteriseerd door stoornissen in de neuspassage. De "runners" onderscheidden zich zowel van de gezonde personen als van de "blockers" door een toegenomen reflex-gemedieerde activiteit en een secretoire respons na methacholine-provocatie.

Bij patiënten met infectieuze rhinitis, dus met chronische of recidiverende bacteriële infecties in de neus, is zelden onderzoek naar nasale hyperreactiviteit verricht. In hoofdstuk 5 worden de resultaten van neusprovocatie met histamine, methacholine en phentolamine bij een dergelijke groep patiënten beschreven: hyperreactiviteit kon niet worden aangetoond.

Uit de studies van hoofdstuk 4 en 5 kan worden geconcludeerd, dat nasale hyperreactiviteit bij allergische rhinitis gepaard gaat met verhoogde reflex-activiteit van de nasale mucosa. Ditzelfde is het geval bij de "runners".

Bij allergische rhinitis speelt mogelijk ook een dysfunctie van het α -adrenerge zenuwstelsel in de neus een rol. De gevonden hyperreactiviteit voor phentolamine - een α -adrenerge antagonist - bij patiënten met allergische neusklachten wordt als een mogelijk gevolg hiervan beschouwd. Aangezien applicatie van histamine bij rhinitispatiënten en gezonde personen eenzelfde toename van neuswegweerstand

induceert, lijkt de eventueel toegenomen permeabiliteit van epitheel bij rhinitispatiënten geen belangrijke rol te spelen.

Klinische betekenis van nasale hyperreactiviteit:

De tweede vraagstelling van dit proefschrift betreft de klinische betekenis van nasale hyperreactiviteit bij allergische rhinitis. Uit eerdere studies kan niet worden opgemaakt in hoeverre gemeten nasale hyperreactiviteit voor histamine en dergelijke samengaat met "klinische" hyperreactiviteit, geschat aan de hand van een nauwkeurige anamnese of een bijgehouden klachtenscore.

In hoofdstuk 6 wordt weergegeven hoe wel een verband kon worden gelegd tussen de reflex-gemedieerde reactie op histamine-applicatie en anamnestiche gegevens van de patiënten. Het bleek, dat een anamnestiche "hyperreactiviteitsscore" een voorspellende betekenis had voor de mate van reactie op in de neus geapliceerde histamine. De reactie op histamine bleek tevens sterker bij toegenomen intensiteit van de neusklachten ten tijde van de neusprovocatietest. In hetzelfde onderzoek werd aangetoond, dat de reproduceerbaarheid van reflex-gemedieerde symptomen door histamine beter was dan die van de veranderingen in neuswegweerstand.

Bij astma is bekend, dat een verband bestaat tussen allergie en bronchiale hyperreactiviteit. In die zin, dat allergeenexpositie leidt tot toename van de hyperreactiviteit. In twee studies (respectievelijk hoofdstuk 7 en 8) kon worden aangetoond, dat natuurlijke allergeenexpositie en neusprovocatie met allergeenextracten aanleiding geven tot toename van nasale hyperreactiviteit.

Bij rhinitispatiënten met een allergie voor huisstofmijten bleek de gevoeligheid van het neusslijmvlies voor huisstofmijtenextract toegenomen te zijn in de periode van augustus tot oktober gedurende beide jaren van de studie. In deze periode is de natuurlijke expositie aan huisstofmijten-allergeen het grootst. Alleen in het eerste jaar van de studie werd een significante toename van de gevoeligheid voor histamine in deze periode waargenomen. In het tweede jaar van de studie was alleen een niet-significante fluctuatie waarneembaar. Het is mogelijk, dat deze fluctuatie statistisch significant zou zijn bij grotere aantallen patiënten. Bij dit onderzoek werden alleen veranderingen in neuswegweerstand vastgelegd. Indien bij de beoordeling ook het aantal niezen en de

mate van secretie betrokken hadden kunnen worden, waren wellicht de fluctuaties in histaminegevoeligheid tussen najaar en voorjaar duidelijker geworden.

In hoofdstuk 8 wordt de invloed van provocatie met graspollenextract op de nasale hyperreactiviteit - gemeten aan de hand van provocatie met histamine - beschreven in een groep van 10 patiënten met een pollinose. Zoals verwacht, werd een toename van de hyperreactiviteit voor histamine onder invloed van de provocatie met allergeenextract waargenomen. Het bleek, dat een geïsoleerde directe reactie op allergeenextract voldoende was om een toename van hyperreactiviteit voor histamine te induceren. Een dergelijke toename kon niet worden gerelateerd aan een late reactie in de neus.

In hoofdstuk 9 wordt het samengaan van allergie en nasale hyperreactiviteit geïllustreerd aan de hand van een uitvoerig beschreven ziektegeval. Bij een vogelhouder met rhinitisklachten kon een IgE-gemedieerde allergie voor de allergenen van parkieten, kanaries en duiven worden aangetoond. Tevens werd bij deze patiënt een nasale hyperreactiviteit vastgesteld, zowel aan de hand van de anamnese als neusprovocatie met histamine.

In hoofdstuk 10 worden de resultaten van de diverse studies samengevat. Hierbij worden ook overeenkomsten en verschillen tussen nasale en bronchiale hyperreactiviteit besproken.

CONCLUSIES:

Een aantal conclusies kan als volgt worden samengevat:

DE MEETMETHODE:

Bij de bepaling van hyperreactiviteit van het neusslijmvlies voor histamine zijn alleen reflex-gemedieerde symptomen als niezen en secretie van belang. Rhinomanometrie kan hierbij achterwege worden gelaten.

Vooralsnog is meting van nasale hyperreactiviteit bij patiënten met rhinitis niet zinvol bij de diagnostiek, gezien de overlapping van drempelwaarden tussen de groepen patiënten en gezonde personen.

DE ONDERZOCHE PATIËNTEN:

a. Niet-allergische rhinitis vasomotorica. Bij patiënten met dit ziektebeeld bestaat er een heterogeniteit in de respons op histamine en methacholine. Dit kan verantwoordelijk zijn voor de verschillen in bevindingen, die door andere onderzoekers zijn gerapporteerd.

b. Infectieuze rhinitis. Hierbij speelt nasale hyperreactiviteit geen rol.

c. Allergische rhinitis. Bij patiënten met allergische rhinitis bestaat een samenhang tussen symptomatologie en de nasale hyperreactiviteit voor histamine. Deze hyperreactiviteit neemt toe onder invloed van allergeenexpositie. Dit betekent, dat het vervolgen van nasale hyperreactiviteit bij individuele patiënten wel bruikbaar kan zijn en wel tijdens of na therapeutische interventie, wals bet vermijden van allergeen, medicamenteuze behandeling en hyposensibilisatie. Voorts zou de nasale hyperreactiviteit voor histamine als maat voor expositie aan allergenen gebruikt kunnen worden. Tenslotte zou het wellicht mogelijk zijn om de reactie op allergeenextract te voorspellen aan de hand van metingen van nasale hyperreactiviteit voor histamine.