

Samenvatting

Lokale corticosteroiden worden veelvuldig gebruikt voor de behandeling van allergische rhinitis. Nasale steroïden verminderen vrijwel alle neusklachten veroorzaakt door de allergie. Bij patiënten met klachten het hele jaar door worden deze medicamenten soms langdurig gebruikt. Het doel van deze studie was het onderzoeken van het effect van lokale corticosteroiden op neusslijmvlies en op ontstekingscellen in het neusslijmvlies van patiënten met een allergische rhinitis tijdens langdurig gebruik, maar ook tijdens artificiële allergen provocatie buiten het seizoen bij patiënten met een graspollen allergie.

In **hoofdstuk 1** wordt allergie gedefinieerd, een overzicht gegeven van de verschillende vormen van rhinitis, en de epidemiologie van allergische rhinitis besproken. De huidige kennis betreffende de pathofysiologie en cellulaire aspecten van allergische rhinitis wordt beschreven. Ten slotte wordt ingegaan op de behandeling van allergische rhinitis met nadruk op het werkingsmechanisme van corticosteroiden.

In **hoofdstuk 2** wordt het doel het onderzoek omschreven.

In **hoofdstuk 3** zijn de veiligheidsaspecten en werkzaamheid van een 1 jaar durende behandeling met Fluticasone propionate (FPANS) bij patiënten met een perenniale allergische rhinitis onderzocht in een gerandomiseerde, placebo gecontroleerde studie. Er werden geen systemische bijwerkingen gevonden na 1 jaar behandeling. Ook werden in het neusslijmvlies van deze patiënten geen nadelige invloeden van de behandeling gezien. Er waren geen aanwijzingen voor slijmvliesatrofie of bindweefsel veranderingen. De werkzaamheid van Fluticasone propionate lijkt te verbeteren na langdurige behandeling.

In **hoofdstuk 4** wordt het effect van 3 maanden behandeling met Fluticasone propionate op Langerhans en T cellen in het neusslijmvlies van patiënten met een perenniale allergische rhinitis onderzocht. Het aantal Langerhans cellen en HLA-Dr positieve cellen is na 3 maanden behandeling verminderd in de actief behandelde groep, vergeleken met de placebo behandelde groep. Er is geen significant verschil in T cellen tussen de twee behandelingsgroepen. Deze bevindingen suggereren een verminderde antigeen presentatie als gevolg van steroïd behandeling.

In **hoofdstuk 5** wordt het effect van 1 jaar, placebo gecontroleerde, behandeling met Fluticasone propionate onderzocht op diverse ontstekingscellen in het neusslijmvlies van patiënten met een perenniale allergische rhinitis. Het aantal epitheliale Langerhans cellen,

CD3+, CD4+ en CD8+ cellen, mestcellen en eosinofielen in de actief behandelde groep is significant lager na 1 jaar behandeling. In de lamina propria was na 1 jaar actieve behandeling alleen het aantal eosinofielen significant lager.

In **hoofdstuk 6** wordt het effect van 6 weken voorbehandeling met FPANS op klachten en cellulaire aspecten van het neusslijmvlies geanalyseerd. In deze studie werden patiënten met een graspollen allergische rhinitis na 6 weken, placebo gecontroleerde, behandeling geprovoceerd met graspollen. Gedurende de onderzoeksfase werden 5 neusslijmvlies bipten genomen. Na actieve behandeling, maar voor allergen provocatie, was het aantal epitheliale Langerhans cellen, mestcellen, eosinofielen, macrofagen, en T cellen significant lager dan in de placebo behandelde groep. In de lamina propria was het aantal Langerhans cellen en eosinofielen significant lager. Na allergen provocatie was er een significante vermindering van influx in het neusslijmvlies van Langerhans cellen, mestcellen, T cellen en macrofagen in de FPANS behandelde groep in vergelijking met de placebo groep. Door de herhaalde neusslijmvlies bipten wordt een beter inzicht verkregen in de cellulaire aspecten. Deze worden besproken.

In **hoofdstuk 7** wordt het effect van 6 weken voorbehandeling met FPANS op mRNA van verschillende cytokines en chemokines in het neusslijmvlies onderzocht met behulp van *in situ* hybridisatie technieken. In deze studie werden patiënten met een graspollen allergische rhinitis na 6 weken, placebo gecontroleerde, behandeling geprovoceerd met graspollen. Gedurende de onderzoeksfase werden 5 neusslijmvlies bipten genomen. Behandeling met FPANS, voorafgaande aan allergen provocatie, resulteerde in een verlaging van mRNA van interleukine(IL)-5 en IL-6. Na allergen provocatie was het aantal mRNA positieve cellen voor IL-3, IL-5, IL-13, interferon(IFN)- γ , en RANTES in de FPANS groep significant lager dan in de placebo groep. Er werden significante correlaties gevonden tussen eosinofielen in het neusslijmvlies en mRNA van bijna alle geteste cytokines en chemokines.