

Nieuwe inzichten in risicofactoren bij voedselallergie

Bron: Lack G. Update on risk factors for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1187-97.

Auteur: T. Hendriks, kinderarts Catharina ziekenhuis, Eindhoven.

(*Ned Tijdschr Allergie & Astma* 2012;12:137-139)

Inleiding

Dit artikel bespreekt nieuwe preventieve strategieën om de toename van voedselallergie bij kinderen in westerse landen te voorkomen.

Ondanks veel moeite die gestoken is in de preventie van voedselallergie bij kinderen, neemt het aantal kinderen met IgE-gemedieerde voedselallergie in de westerse wereld nog steeds toe. Preventieve strategieën die eerder gebruikt zijn en nu nog gebruikt worden, zoals uitsluitend borstvoeding tot zes maanden, supplementie van omega-3- en omega-6-vetten, pre- en probiotica in de voeding en het later introduceren van bijvoeding, worden de laatste tijd in twijfel getrokken, omdat ze bij onderzoek geen effect lijken te hebben. In deze review wordt een alternatieve hypothese voor de ontwikkeling van voedselallergie besproken, waarbij vroege blootstelling aan voedingseiwit via de huid bij kinderen met een verminderde huidbarrière tot sensibilisatie en dus later mogelijke allergie leidt en vroege orale blootstelling aan voedselallergenen juist tolerantie induceert. Vroege introductie van allergene voedingsmiddelen zou een van de factoren kunnen zijn die preventie in de toekomst wél succesvol kan maken.

Wat is nu de oorzaak van voedselallergie?

Genetica

Er zijn veel aanwijzingen dat genetische factoren een rol spelen in de ontwikkeling van een voedselallergie. Er zijn bijvoorbeeld genetische polymorfismen aangetoond die geassocieerd zijn met de ontwikkeling van notenallergie. Een kind heeft een zeven keer zo hoge kans om een pinda-allergie te ontwikkelen, als het een ouder of broer/zus met pinda-allergie heeft. Genetica is een belangrijke oorzakelijke factor bij atopische ziekten en voedselallergie. Epigenetica speelt daarbij ook een rol, zodat omgevingsfactoren weer meer in beeld komen.

Omgeving

Geografie en omgevingsfactoren zoals de mate van

blootstelling aan voedselallergenen en de leeftijd waarop dit gebeurt en de verschillen in verwerken en klaarmaken van voedingsmiddelen spelen waarschijnlijk een grote rol. Sommige allergieën komen alleen regionaal voor, zoals mosterzaadallergie in Frankrijk. Onderzoek van du Toit laat zien dat pinda-allergie bij joodse kinderen in Engeland tien keer vaker voorkomt dan bij joodse kinderen in Israël,¹ terwijl ze dezelfde genetische achtergrond hebben.

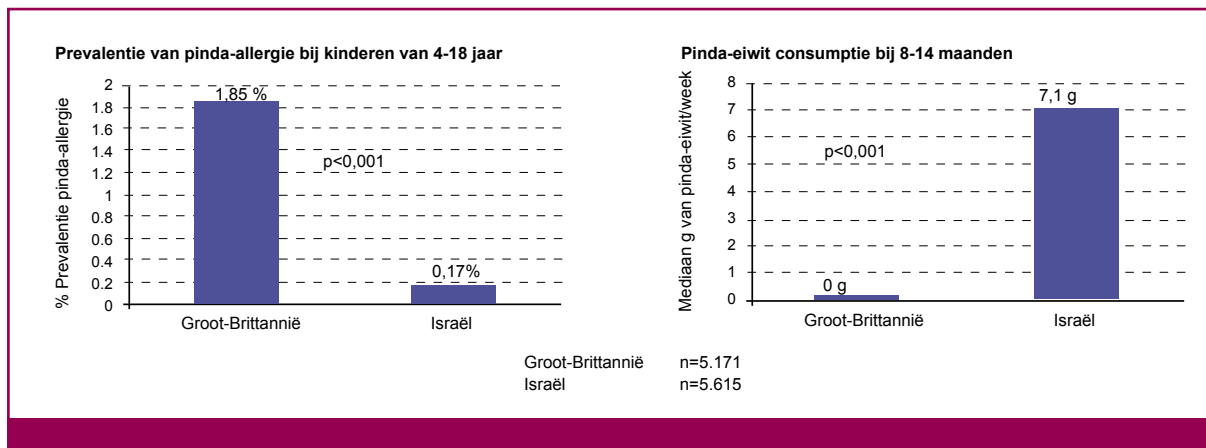
In een crosssectionele studie werden 6.515 joodse kinderen uit Israël vergeleken met 5.171 joodse kinderen uit het Verenigd Koninkrijk (VK). De mediane consumptie van pinda-eiwit was bij de kinderen tussen de 8 en 14 maanden in Israël 7,1 gram per maand en in Engeland (waar pinda wordt vermeden, voor de preventie van allergie) 0 gram. De prevalentie van pinda-allergie was in deze groep 1,85% in het VK en 0,17% in Israël. Dit suggereert dat vroegtijdige blootstelling beschermend werkt tegen pinda-allergie. Ook in andere gebieden in de wereld waar op zuigelingenleeftijd veel pinda wordt geconsumeerd lijkt pinda-allergie zeldzaam (*Figuur 1*).

Een Australische cohortstudie van Koplin laat zien dat kinderen bij wie de introductie van ei vóór de leeftijd van 6 maanden plaatsvindt, minder kippenei-eiwitallergie ontwikkelen dan kinderen die pas later ei in hun dieet geïntroduceerd krijgen.²

Waarom ontwikkelen sommige kinderen een voedselallergie en andere tolerantie?

Heroriëntatie op ideeën over allergie en blootstelling aan allergenen bij zuigelingen

Veel preventiestudies met eliminatie van voedselallergenen tijdens zwangerschap, lactatie en op zuigelingenleeftijd laten geen reductie zien van het aantal kinderen dat op latere leeftijd een voedselallergie ontwikkelt. Data van onderzoek bij dieren en observationele klinische data laten juist zien dat vroege orale blootstelling kan leiden tot de preventie van voedselallergie.



Figuur 1. Vroegtijdige consumptie van pinda's in de kindertijd is geassocieerd met een lage prevalentie van pinda-allergie. (met toestemming overgenomen van J Allergy Clin Immunol)

Dual allergy exposure-hypothese

Deze theorie gaat ervan uit dat allergische sensibilisatie optreedt door blootstelling aan lage doses voedselallergenen via de huid en dat vroegtijdige orale blootstelling aan diezelfde allergenen orale tolerantie induceert. De timing en balans tussen orale en cutane blootstelling bepalen dan of een kind een allergie of juist tolerantie ontwikkelt.

Atopische dermatitis ontstaat door een combinatie van veranderde huidbarrière, abnormale immuun-reacties en omgevingsinvloeden. De moleculaire basis voor de toegenomen huidpermeabiliteit zijn 'loss of function' missense mutaties in het fillagrine (FLG-)gen.

De idee is dat een kind met eczeem met kleine doses voedselallergenen in contact komt zoals op tafel, via de handen en via stof. De voedsleiwitten penetreren dan in de huid en worden opgenomen door de langerhanscellen. Dit leidt tot een Th2-respons en IgE-productie door de B-cellen. Deze hypothese verklaart de associatie tussen ernstig eczeem op zuigelingenleeftijd en de ontwikkeling van voedselallergie (Figuur 2).

Je zou dus verwachten dat in landen waar veel pinda gegeten wordt en dus ook veel pinda-allergeen in de omgeving aanwezig is, terwijl jonge kinderen pinda's vermijden, er meer sensibilisatie en pinda-allergie is dan in landen waar veel pinda gegeten wordt – en dus allergeen in de omgeving is – maar zuigelingen vanaf jonge leeftijd regelmatig pinda-eiwit eten. Een situatie dus die analoog is aan het onderzoek van Du Toit dat hiervoor besproken is.

Een aantal studies ondersteunen deze theorie:

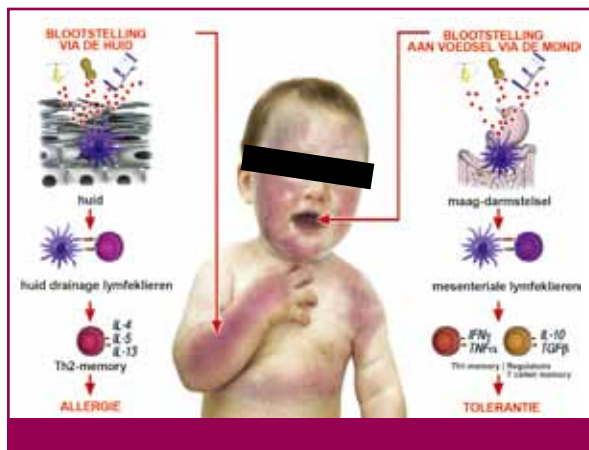
- In diermodellen leidt blootstelling van beschadigde

huid van muizen aan ovalbumine of pinda tot een specifieke IgE-respons.³

- In een muismodel met een loss of function-mutatie in het FLG-gen met blootstelling via de huid aan ovalbumine werd voedselallergie voor ovalbumine aangetoond. Muizen zonder de mutatie ontwikkelden geen sensibilisatie en allergie, terwijl muizen met de mutatie zonder beschadigde huid een duidelijke IgE-verhoging hadden en allergie ontwikkelden.⁴
- In een prospectieve geboortecohortstudie werd gevonden dat blootstelling van eczematose huid aan een lage dosis pinda door middel van arachideolie bij zuigelingen leidde tot een groter risico op het ontwikkelen van pinda-allergie op de leeftijd van 5 jaar.⁵
- Fox liet in een crosssectionele studie zien dat er een duidelijke relatie is tussen de mate van pindaconsumptie in het huishouden, dus blootstelling via andere wegen en de ontwikkeling van pinda-allergie. Pinda eten als zuigeling bleek daarbij een beschermende factor (Figuur 3).⁶

RCT's die tolerantie-inductie gebruiken als middel voor preventie van voedselallergie

Omdat er tot nu toe geen klinische studies zijn die de dual allergen exposure-hypothese ondersteunen, zijn RCT's nodig waarin kinderen gerandomiseerd worden onderzocht. De LEAP ('Learning Early About Peanut allergy')-studie eindigt in 2013. Hierbij zijn 640 hoogrisico-kinderen gerandomiseerd in de eliminatiegroep of de consumptiegroep. In de consumptiegroep krijgen zuigelingen regelmatig pindameel door hun voeding, terwijl in de eliminatiegroep pinda strikt vermeden wordt. Bij de leeftijd van 5 jaar wordt dan

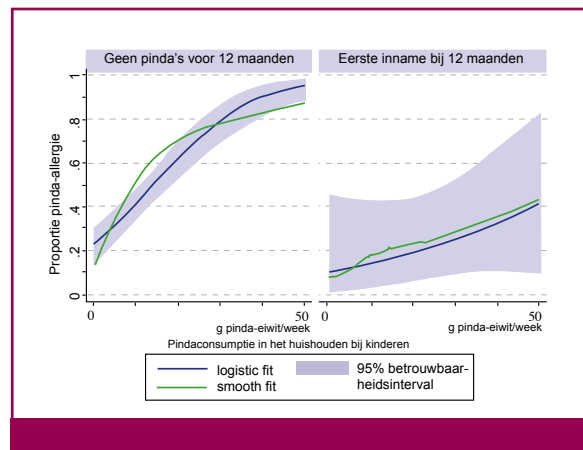


Figuur 2. 'Dual-allergen exposure'-hypothese over de pathogenese van voedselallergie. Allergische sensitisatie komt voort uit blootstelling via de huid en tolerantie ontstaat als gevolg van blootstelling aan voedsel via de mond. (met toestemming overgenomen van J Allergy Clin Immunol)

gekeken hoeveel kinderen er pinda-allergie hebben ontwikkeld in beide groepen.

De EAT ('Enquiring About Tolerance')-studie onderzoekt het effect van vroege introductie van bijvoeding, naast borstvoeding en het effect daarvan op voedselallergie. Eén groep van 651 kinderen krijgt naast de borstvoeding vanaf 3 maanden zes allergene voedingsmiddelen geïntroduceerd, de controlegroep van 651 kinderen volgt het huidige advies in het VK om zes maanden exclusief borstvoeding te geven, zonder bijvoeding. Kinderen worden gevolgd tot de leeftijd van 3 jaar, waarna voedselallergie aangetoond door dubbelblinde, placebogecontroleerde voedselprovoCATIES als eindpunt wordt genomen.

De pathogenese van voedselallergie is multifactorieel. Orale tolerantie zal afhangen van meerdere factoren. Misschien kijken we ook bij deze interventies met één factor wel naar een belangrijke factor, die echter op zichzelf geen verschil maakt, maar alleen in combinatie met andere factoren. Antigeenblootstelling door een huid met verminderde barrièrefunctie kan leiden tot allergie, terwijl orale blootstelling kan leiden tot tolerantie. De immunrespons op deze allergieën-blootstelling kan gemoduleerd worden door andere non-specifieke factoren als gastro-intestinale microflora, blootstelling op jonge leeftijd aan infecties en andere dieetfactoren. Door middel van interventiestudies hopen Lack et al. de contributie van de verschillende factoren te ontrafelen en zo de ziektelast van voedselallergie in de toekomst te verminderen.



Figuur 3. Pinda-allergie bij kinderen met voedselallergie (n=293) als een functie van omgevingsblootstelling afhankelijk van pindaconsumptie vóór de leeftijd van 12 maanden. (met toestemming overgenomen van J Allergy Clin Immunol)

Commentaar

Preventie van atopische ziekten is al lange tijd een hot topic. Steeds meer studies laten zien dat maatregelen als hypoallergene voeding bij risicokinderen met familiale atopie, laat introduceren van allergene voedingsmiddelen, pre- en probiotica geen aantoonbaar preventief effect hebben op het ontwikkelen van een atopische aandoening, zoals een voedselallergie. Dit artikel laat zien wat er aan preventie tot nu toe geprobeerd is en wat andere mogelijkheden zijn voor de toekomst.

Onze huidige strategie van eliminatie en op een later stadium introduceren van bijvoeding ter preventie van voedselallergie wordt steeds meer betwijfeld. Vroegtijdige orale introductie van bijvoeding en allergene voedingsmiddelen zou juist kunnen leiden tot het ontwikkelen van tolerantie. Dit is in strijd met ons huidige advies aan ouders. Het feit dat joodse kinderen in Israël vrijwel geen pinda-allergie hebben, hoewel ze al heel vroeg pinda in hun voeding krijgen aangeboden, terwijl joodse kinderen in Engeland met dezelfde genetische achtergrond pas op veel latere leeftijd met pinda via de orale route in contact komen en juist veel vaker een pinda-allergie hebben, geeft aan dat we onze adviezen moeten heroverwegen. Er zijn al veel onderzoeken die dat lijken aan te tonen. Ook de resultaten van interventiestudies zullen binnenkort bekend worden. Daarbij moeten we ons blijven realiseren dat we maar één factor aanpakken van een multifactorieel proces.

Referenties

1. Toit G du, Katz Y, Sasieni P, et al. Early consumption of peanuts in infancy is associated with a low prevalence of peanut allergy. *JACI* 2008;122:984-91.
2. Koplin JJ, Osborne NJ, Wake M, et al. Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population based study. *JACI* 2010;126:807-13.
3. Strid J, Hourihane J, Kimber I, et al. Disruption of the stratum corneum allows potent epicutaneous immunization with protein antigens. *Eur J Immunol* 2004;34:2100-9.
4. Fallon PG, Sasaki T, Sandilands A, et al. A homozygous frameshift mutation in the mouse Flg gene facilitates enhanced percutaneous allergen priming. *Nat Genet* 2009; 41:602-8.
5. Lack G, Fox D, Northstone K, et al. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med* 2003;348:977-85.
6. Fox AT, Sasieni P, Toit G du, et al. Household peanut consumption as a risk factor for the development of peanut allergy. *JACI* 2009;123:417-23.