

Dieetbehandeling bij eosinofiele oesofagitis

Dietary management of eosinophilic esophagitis

Mw. M.J. Warners¹, mw. dr. B.J. Vlieg-Boerstra², dr. A. Bredenoord³

SAMENVATTING

Eosinofiele oesofagitis (EoE) is een chronische allergische aandoening van de slokdarm die de afgelopen jaren steeds vaker is gediagnosticeerd. De ziekte manifesteert zich bij volwassenen met de symptomen van dysfagie en voedselimpactie. Hoewel de pathofysiologie van EoE nog niet geheel is opgehelderd, lijken voedselallergenen een belangrijke rol te spelen. Dit wordt onder andere bevestigd doordat de ziekte succesvol behandeld kan worden door de eliminatie van voedselallergenen. Medicamenteuze behandeling met topische glucocorticoiden is eveneens effectief, maar doordat de onderliggende oorzaak van de ziekte niet wordt weggenomen, komt de ontsteking terug zodra de behandeling wordt gestaakt. De huidige dieetbehandelingen voor EoE worden gekenmerkt door complete eliminatie (elementair dieet) of eliminatie van specifieke voedselallergenen (eliminatiedieet). Een elementair dieet bestaat uit hypoallergene drinkvoeding op basis van vrije aminozuren. Eliminatiediëten kunnen worden onderverdeeld in empirische eliminatie op basis van de meest voorkomende voedselallergenen (melk, ei, tarwe, soja, vis en/of schaaldieren en pinda/noten) of gerichte eliminatie op basis van positieve testuitslagen. Een elementair dieet is een zeer effectieve behandeling, maar door de monotone smaak en afwezigheid van vaste voeding is therapietrouw een uitdaging. Empirische eliminatiediëten zijn eveneens redelijk effectief, terwijl het effect van een allergietestgericht eliminatiedieet twijfelachtig is. Gerandomiseerde en placebogecontroleerde studies ontbreken echter tot nu toe. Concluderend heeft een dieetbehandeling voor EoE veel potentie, maar de behandeling dient nog te worden geoptimaliseerd voordat zij geïmplementeerd kan worden in de hedendaagse kliniek.

(NED TIJDSCHR ALLERGIE & ASTMA 2017;17:54-62)

SUMMARY

Eosinophilic esophagitis (EoE) is a chronic immune-mediated disorder of the esophagus. The incidence of EoE has risen substantially and EoE has recently become the most prevalent cause of dysphagia among adolescents. Food and aeroallergens are believed to play a major role in the pathogenesis. Current treatment for EoE includes topical steroids and dietary therapy. Dietary therapy with elimination of causative allergens could provide a durable long-term solution which is desirable since most patients are otherwise healthy young adults. Dietary treatment in EoE consists of elemental and empiric and/or allergy test-directed elimination diets. An elemental diet, consisting of an amino acid-based formula, is most effective in achieving disease remission, but poor taste and lack of solid food makes adherence challenging. Empiric elimination diets based on avoidance of most common food allergens offers moderate response rates whereas the usefulness of allergy test-directed elimination diets is questioned by low response rates. However, random-

¹arts-onderzoeker, afdeling Maag-, Darm-, en Leverziekten, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, ²diëtiste, afdeling Kindergeneeskunde, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam, en Vlieg & Melse Diëtisten, Praktijk voor Voedselovergevoeligheid, Arnhem en Amsterdam, ³stafflid, afdeling Maag-, Darm-, en Leverziekten, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

Correspondentie graag richten aan: mw. drs. M.J. Warners, Academisch Medisch Centrum, Afdeling Maag-, Darm-, en Leverziekten, Kamer C2-231, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, tel.: 020-5666464, e-mailadres: m.j.warners@amc.uva.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: dhr. dr. Arjan Bredenoord heeft onderzoeksfinanciering ontvangen van Nutricia en Falk.

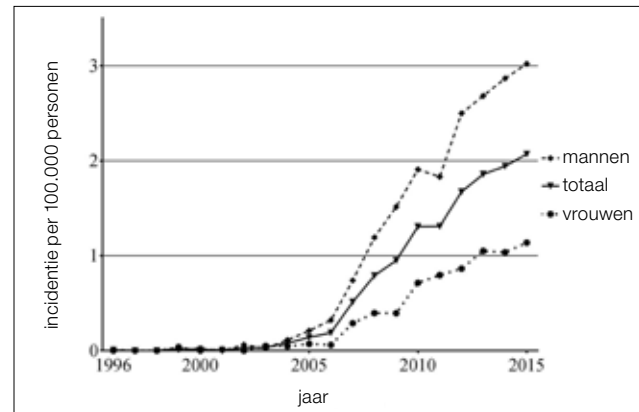
Trefwoorden: allergietests, dieetbehandeling, elementair dieet, eliminatiedieet, eosinofiele oesofagitis (EoE), voedselallergie.

Keywords: allergy testing, dietary treatment, elemental diet, elimination diet, eosinophilic esophagitis, food allergy.

ized and placebo-controlled studies are lacking. In conclusion, dietary treatments for EoE seem promising, but further refinement is required before it can become standard care.

INTRODUCTIE

Eosinofiele oesofagitis (EoE) is een relatief recent ontdekte aandoening die wordt gekenmerkt door een chronische, immuungemedieerde, allergische ontsteking van de slokdarm.¹ In de afgelopen jaren heeft een toenemend aantal studies inzicht gegeven in de epidemiologie, pathofysiologie en behandeling van EoE. De incidentie van EoE in Nederland steeg van 0,01 (95%-BI 0-0,02) in 1996 naar 2,1 (95%-BI 2,05-2,23) per 100.000 inwoners in 2015 (zie *Figuur 1*). Hoewel de pathofysiologie van EoE nog niet geheel is opgehelderd, lijken voedselallergenen een belangrijke rol te spelen.² Daarnaast lijkt de pathofysiologie gedeeltelijk overeen te komen met die van andere atopische ziektes zoals astma en atopische dermatitis.³ Van atopische dermatitis en astma is bekend dat de barrièrefunctie van het epitheel verminderd is, waardoor de permeabiliteit van het weefsel is toegenomen. Onlangs is bewezen dat ook bij actieve EoE de barrièrefunctie van de slokdarmmucosa is verminderd.⁴⁻⁶ De verhoogde oesofagiale permeabiliteit maakt transmucosale passage van voedselallergenen mogelijk, wat kan leiden tot de activatie van het immuunsysteem en het ontstaan van de eosinofiele ontsteking. Aan de andere kant kunnen inflammatoire cytokines die vrijkomen bij EoE ook een negatieve invloed hebben op de barrièrefunctie; uit eerder onderzoek is gebleken dat IL-5 en IL-13 kunnen zorgen voor een verminderde regulatie van barrière-eiwitten zoals filaggrine en desmogleïne.⁷ Het is dus onduidelijk of de verminderde barrièrefunctie een gevolg of een oorzaak is van de slokdarmontsteking. Het feit dat voedselallergeen-eliminierende diëten een effectieve behandeling zijn voor EoE en dat de ontsteking terugkeert na de herintroductie van de geëlimineerde voedselallergenen, bevestigt dat voedselallergenen een belangrijke rol spelen bij deze ziekte.⁸ Daarnaast heeft experimenteel onderzoek aangetoond dat in-vitro-stimulatie van slokdarmepitheel met voedselallergenen leidt tot een verhoogde 'thymic stromal lymphopoietin' (TSLP)-secretie, een van de belangrijkste EoE veroorzakende cytokines.⁹ Bovendien is aangetoond dat intranasale blootstelling aan voedselallergenen bij muizen leidde tot oesofageale eosinofilie.¹⁰⁻¹² Over de rol van inhalatieallergenen in de pathofysiologie van EoE is nog geen consensus bereikt. Er zijn studies die een verhoog-

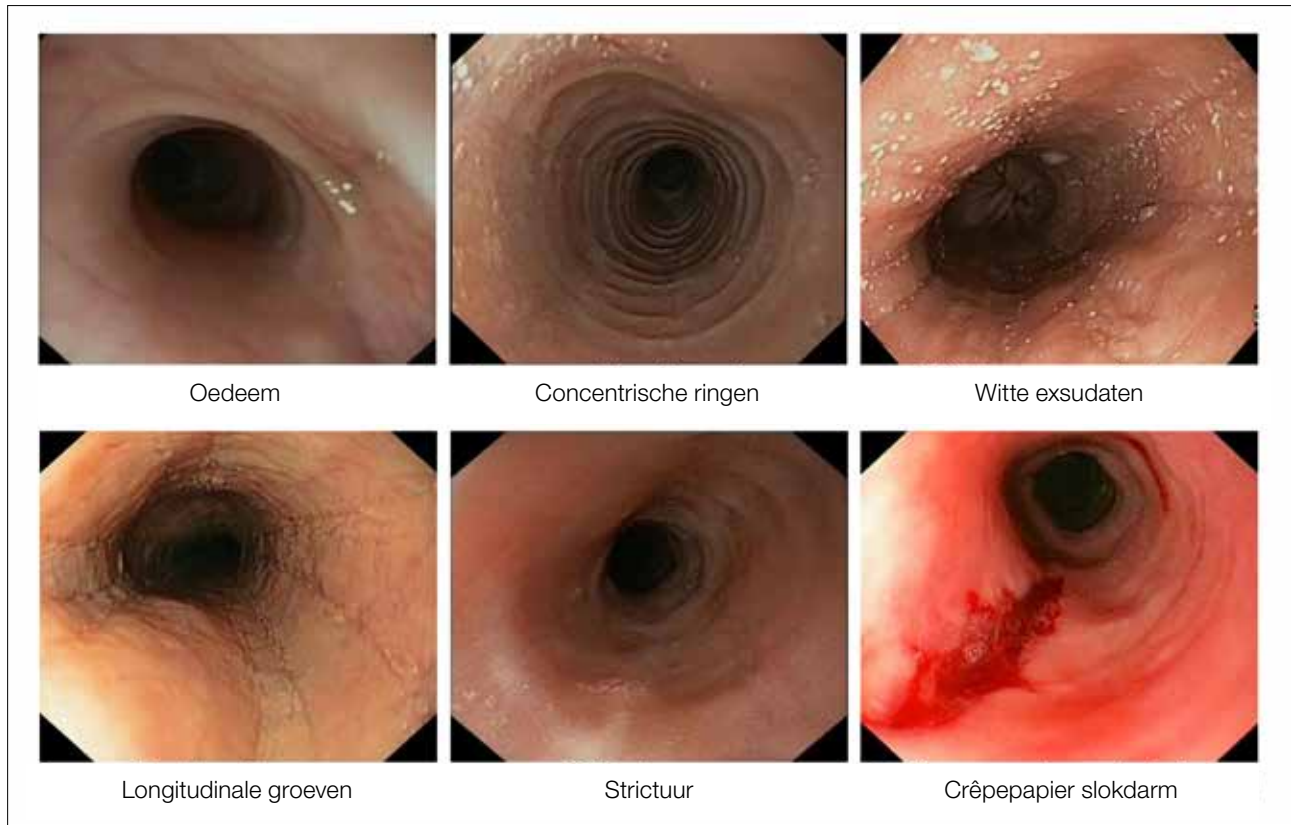


FIGUUR 1. Incidentie van eosinofiele oesofagitis in Nederland van 1996 tot en met 2015.

de incidentie van EoE hebben waargenomen tijdens het pollenseizoen, wat een rol voor inhalatieallergenen suggereert.¹³

In de afgelopen jaren heeft genetisch onderzoek 5 risicolocci voor EoE geïdentificeerd (TSLP/WDR36, c11orf30, STAT6, ANKRD27 en CAPN14). Opmerkelijk is dat 3 van deze loci overeenkomen met die van andere atopische aandoeningen.¹⁴ Mogelijk is dit een verklaring voor het feit dat ongeveer 70% van de EoE-patiënten bekend is met een andere atopische aandoening.¹⁵

Volwassen EoE-patiënten presenteren zich over het algemeen met dysfagie en recidiverende voedselimpacties, terwijl kinderen zich vaker presenteren met symptomen van braken, 'failure to thrive' en voedselweigering.¹ De diagnose wordt gesteld aan de hand van het klinische beeld en de histopathologie, wat gekenmerkt wordt door infiltratie van 15 of meer eosinofiele granulocyten per microscopisch gezichtsveld ('high power field' (HPF)) wat niet verklaard kan worden door andere aandoeningen.¹ Het endoscopische beeld kenmerkt zich door circulaire ringen, longitudinale groeven, oedeem, witte exsudaten, stricturen en een fragiele mucosa (zie *Figuur 2*).¹⁶ Tegenwoordig kan EoE worden behandeld met dieetmaatregelen of topicale glucocorticoiden. Behandeling met topicale glucocorticoiden leidt bij ongeveer 70% van de patiënten tot een herstel van symptomen en histopathologische afwijkingen (zie *Tabel 1* op pagina 57).¹⁷ In de meeste gevallen wordt voor de toediening een dosis-aerosol gebruikt waarmee de



FIGUUR 2. Endoscopische tekenen van eosinofiele oesofagitis.

glucocorticoïden achter in de keel worden gesprayd en vervolgens doorgeslikt. Tot een half uur na inname mag de patiënt niets eten of drinken. Deze toedieningsvorm is verre van ideaal, maar tot op heden is nog geen topicale glucocorticoïd ontwikkeld speciaal voor de behandeling van EoE. Daarnaast is het effect slechts tijdelijk, aangezien de oorzaak van de ziekte niet wordt weggenomen en bijwerkingen chronisch gebruik beletten.¹⁸ Dieetbehandeling met eliminatie van de ziekteveroorzakende voedselallergenen is daarom wellicht een geschiktere langetermijnoplossing voor deze chronische aandoening. De huidige dieetbehandelingen voor EoE worden gekenmerkt door complete eliminatie (elementair dieet) of gedeeltelijke eliminatie (eliminatiedieet) van voedselallergenen (zie *Figuur 3* op pagina 58).¹⁹ Een elementair dieet bestaat uit hypoallergene drinkvoeding op basis van vrije aminozuren. Naast de complete eliminatie van voedselallergenen zijn er eventueel ook nog andere effecten van een elementair dieet die ziekteremissie kunnen induceren. Bij kinderen is immers aangetoond dat het geven van enterale voeding (met voedselallergenen) een effectieve behandeling is voor de ziekte van Crohn. Mogelijkerwijs zorgt de elementaire voeding voor een verlaging van de tractusactiviteit en

een verhoging van de opname van de makkelijker verteerbare, belangrijke voedingsstoffen, wat ziekteremissie stimuleert. Eliminatiedieën kunnen worden onderverdeeld in empirische eliminatie op basis van de meest voorkomende voedselallergenen (melk, ei, tarwe, soja, vis en/of schaaldieren en noten) of allergietestgerichte eliminatie aan de hand van positieve allergietestuitslagen. In dit artikel wordt de effectiviteit van elk dieettype beschreven en worden de voor- en nadelen tegen elkaar afgewogen om zo meer inzicht te geven in de mogelijkheden van dieetbehandelingen van EoE.

ELEMENTAIR DIEET

Een elementair dieet bestaat enkel uit hypoallergene drinkvoeding op basis van vrije aminozuren, en fungeert als enige voedingsbron. Elementaire voeding werd in eerste instantie ontwikkeld voor de behandeling van ernstige koemelkallergie, maar in 1995 werd de voeding voor het eerst toegepast voor de behandeling van kinderen met een therapieresistente EoE.^{8,20} In deze studie van Kelly et al. werden 10 kinderen behandeld met Neocate (Neocate-I-Plus, Scientific Hospital Supplies (SHS)). Na 6 weken behandeling trad zowel symptomatisch als histologisch herstel op en het maximaal aan-

TABEL 1. Behandeling met topicale glucocorticoiden bij eosinofiele oesofagitis.

Medicatie	Leeftijdscategorie	Dosering
Fluticason dosisaerosol	Kinderen*	2 dd 44-220 µg
Fluticason dosisaerosol	Volwassenen	2 dd 440/880 µg
Budesonide viskeuze drank	Kinderen	1 dd 1 mg
Budesonide viskeuze drank	Volwassenen	2 dd 1 mg

*Doserings bij kinderen zijn afhankelijk van leeftijd, lengte en gewicht.

tal eosinofielen daalde van 41 naar 0,5 per HPF. Deze baanbrekende studie deed men inzien dat voedselallergenen EoE veroorzaken en niet maagzuur, wat aanvankelijk werd gedacht. Deze theorie werd bevestigd doordat de ontsteking terugkeerde zodra de patiënten weer startten met een normaal dieet. Voortbordurend op deze eerste veelbelovende resultaten werd 7 jaar later het effect van een elementair dieet bij kinderen met EoE bevestigd door Markowitz et al.²¹ In deze prospectieve studie zorgde een elementair dieet (Neocate 1+, SHS Nutricia) voor een daling van het maximaal aantal eosinofielen van 33,7 naar 1 per HPF en was 96% van de kinderen na de behandeling ontstekingsvrij. Opvallend was dat al binnen 8,5 dag de klachten sterk verbeterden en dat 4 in plaats van 6 weken behandeling voldoende bleken te zijn. De acceptatie van het product was echter problematisch en 48 van de 51 kinderen moesten worden gevoed middels sondevoeding. In navolging van deze 2 studies werd in een retrospectieve studie, met een aanzienlijk grotere patiëntenpopulatie (n=160), histologisch herstel aangetoond bij 97% van de kinderen.²² Helaas was opnieuw de verdraagbaarheid een groot probleem en door slechts 20% van de kinderen werd de voeding oraal ingenomen (80% middels een neus-maagsonde).

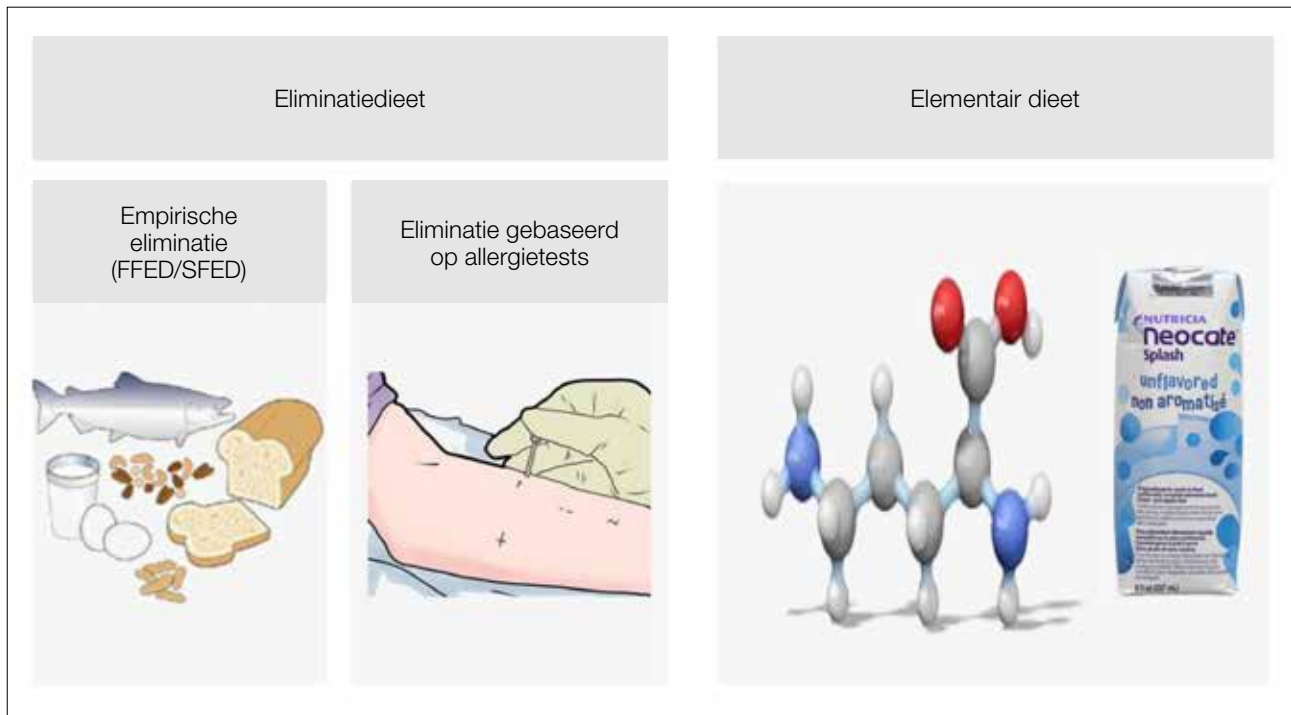
Het effect van een elementair dieet bij volwassen EoE-patiënten werd pas in 2013 aangetoond.²³ In deze prospectieve studie van Peterson et al. werden aanvankelijk 29 volwassen EoE-patiënten behandeld met een elementair dieet (EleCare; Abbott Nutrition), waarvan slechts 17 (59%) patiënten het vierweekse dieet volbrachten. In navolging van de goede resultaten bij kinderen, bleek ook bij volwassenen een elementair dieet zeer effectief en 13 (72%) patiënten waren na het dieet ontstekingsvrij. Verrassend genoeg werd er geen signi-

ficante verbetering van de symptomen waargenomen en was de therapietrouw en/of de verdraagbaarheid van het product matig tot slecht. In 2015 werd eveneens aangetoond dat een elementair dieet zeer effectief is bij volwassen EoE-patiënten: het dieet zorgde niet alleen voor een verbetering van de ontsteking bij 16 van de 17 (94%) patiënten, maar ook voor een sterke verbetering van de klachten bij alle patiënten.²⁴ Daarnaast zorgde een verbetering van de formule voor een hogere compliance. Hoewel deze studies bevestigen dat een elementair dieet ook bij volwassenen een effectieve behandeling is voor EoE, zal toekomstig onderzoek deze goede resultaten moeten bevestigen.

DISCUSSIE ELEMENTAIR DIEET

Een elementair dieet is een zeer effectieve behandeling voor EoE. Desalniettemin zitten er nogal wat haken en ogen aan deze behandelingsvorm. Allereerst is de verdraagbaarheid van het product en daarmee de therapietrouw teleurstellend. Hierdoor zijn de meeste kinderen aangewezen op sondevoeding en neemt bij volwassenen de kwaliteit van leven af door de rigoureuze aanpassingen in hun levensstijl zoals het vermijden van sociale evenementen waar eten een onderdeel is. Recentelijk is er een elementaire voeding voor kinderen op de markt gekomen met een aanzienlijk betere smaak: Neocate Junior (Nutricia). Voor volwassenen kunnen smaak-sachets worden toegevoegd aan de elementaire voeding, wat de acceptatie verhoogt.

Met een elementair dieet is aangetoond dat voedselallergenen een rol spelen bij de ontwikkeling van EoE, maar een elementair dieet is slechts een tijdelijke oplossing om snel ziekteherstel te bewerkstelligen. Want hoewel een elementair dieet volwaardig is, is het dieet bij volwassen EoE-patiënten geassocieerd met een sig-



FIGUUR 3. Dieetbehandelingen bij eosinofiele oesofagitis. FFED = 'four food elimination diet', SFED = 'six food elimination diet'.

nificant gewichtsverlies.²³ Het uiteindelijke doel van een elementair dieet is het verbeteren van de symptomen, het herstellen van de ontsteking, maar bovenal het identificeren van de EoE-veroorzakende voedselallergenen. Daarom starten de patiënten, zodra ziekteremissie is bereikt, met een stapsgewijze herintroductie van verschillende voedselgroepen. Ongelukkigerwijs komen de symptomen slecht overeen met histologische ziekteactiviteit, waardoor na herintroductie van elke voedselgroep een gastroscopie met afname van biopsen vereist is. Idealiter worden elementaire diëten dus gecombineerd met een daaropvolgend eliminatiedieet. Dit voedingsherintroductieproces is niet alleen tijdrovend en belastend voor de patiënt, maar deze procedure is ook nog niet gestandaardiseerd en het resulteert in aanzienlijke kosten voor de gezondheidszorg. Om de kans van slagen van een elementair dieet te vergroten, is begeleiding door een multidisciplinair team van een terzake kundige diëtist, een mld-arts en een allergoloog noodzakelijk. Bovendien is het essentieel dat de patiënt en de behandelaar in samenspraak kiezen voor een elementair dieet, aangezien de motivatie van de patiënt bepalend is voor de uitkomst van het dieet. Om patiënten een betere inschatting te kunnen laten maken van de impact van een elementair dieet, kan een testdag worden gedaan. Door een bewustere keuze kunnen overbodige gastroscopieën en

de bestelling van een grote hoeveelheid drinkvoedingen worden voorkomen. Al met al zijn de resultaten van een elementair dieet voor de behandeling van EoE veelbelovend, maar is er nog ruimte voor verbetering. Als ziekteactiviteit zou kunnen worden aangetoond door middel van een minder invasieve methode dan slokdarmbiopsen zou een elementair dieet makkelijker toegepast kunnen worden in de dagelijkse praktijk.

EMPIRISCH ELIMINATIEDIEET

Volgens de NHG-Standaard 'Voedselovergevoeligheid' heeft 4% van de Nederlandse bevolking een aangetoonde voedselallergie, die meestal wordt veroorzaakt door koemelk, ei, vis, schaal- en schelpdieren, pinda, noten, soja of tarwe.²⁵ Bijna 2 decennia geleden werd aangetoond dat EoE eveneens veroorzaakt wordt door voedselallergenen.⁸ Een elementair dieet bleek een zeer effectieve behandeling voor EoE te zijn, maar na verloop van tijd werd toch getracht een minder belastend maar even effectief dieet te ontwikkelen. In 2005 werd voor het eerst aangetoond dat van 381 kinderen met EoE de ziekte bij 45% veroorzaakt werd door melk en ei en bij 30% door soja, mais en tarwe.²² Deze voedselallergenen komen overeen met de meest voorkomende voedselallergieën in de Nederlandse pediatrie populatie. Dit gegeven heeft mogelijk geleid tot de ontwikkeling van de empirische eliminatiediëten. In 2006 werd voor het

eerst het ‘Six Food Elimination Diet’ (SFED) geïntroduceerd, een dieet waarbij melk, tarwe, ei, soja, noten/pinda en vis en/of schelpdieren werden geëlimineerd bij kinderen met EoE. Na 6 weken SFED waren 26 van de 35 (74%) kinderen zowel klinisch als histologisch in ziekteremissie.²⁶ Als ziekteremissie was bereikt met het SFED werden de voedselgroepen stapsgewijs geïntroduceerd en werd gekeken bij welke voedselgroep de ontsteking terugkeerde. Melk (74%), tarwe (26%) en ei (17%) werden geïdentificeerd als meest voorkomende voedselallergenen bij EoE en slechts bij 28% van de kinderen werden meerdere allergenen geïdentificeerd.²⁷ Spergel et al. bevestigden deze bevindingen met een onderzoek bij 319 kinderen met EoE.²⁸ Bij 77% van de kinderen namen niet alleen de symptomen af, maar daalde ook het aantal eosinofielen in de slokdarm significant. Het oorspronkelijke SFED werd enigszins gemodificeerd door aanvullende eliminatie van voedselgroepen die positief testten in een huidpriktest. Pas 6 jaar later werd het effect van het SFED aangetoond bij volwassen EoE-patiënten.²⁹ Na 6 weken SFED waren 35 van de 50 (70%) patiënten ontstekingsvrij en namen de klachten aanzienlijk af bij 47 (94%) van de patiënten. Tijdens de stapsgewijze herintroductie werden vrijwel dezelfde ziekteveroorzakende voedselallergenen geïdentificeerd als bij kinderen (melk en tarwe). Voorafgaand aan het SFED werden huidpriktests verricht en het is hoogst opmerkelijk dat slechts 13% van de positieve huidpriktests overeenkwam met de bevestigde ziekteveroorzakende voedselallergenen.

In 2014 werd een nieuw eliminatiedieet geïntroduceerd, het ‘Four Food Elimination Diet’ (FFED).³⁰ Zoals de naam al doet vermoeden worden bij dit dieet niet 6 maar 4 voedselgroepen geëlimineerd: melk, soja, ei en tarwe. De versmalling van het dieet vermindert het aantal endoscopieën tijdens het herintroductieproces, wat de verdraagbaarheid van het dieet vergroot. Van de 52 geïnccludeerde volwassen patiënten waren er 28 (54%) na het FFED ontstekingsvrij. Een onlangs verschenen meta-analyse naar het effect van dieetbehandelingen bij EoE heeft duidelijk gemaakt dat de algehele doeltreffendheid van het SFED bij volwassenen en kinderen 72% is.³¹

DISCUSSIE EMPIRISCH ELIMINATIEDIEET

Aan de hand van de huidige literatuur kan worden geconcludeerd dat een empirisch eliminatiedieet een redelijk effectieve behandeling is voor EoE en dat melk en tarwe de frequentst geïdentificeerde voedselallergenen zijn. Soja en ei lijken ook een belangrijke rol te spelen,

terwijl schaal- en/of schelpdieren en noten/pinda minder van belang zijn. Dit rijmt met de algemeen geldende opvatting dat de meest geconsumeerde voedselgroepen vaker een allergische reactie veroorzaken. Ondanks de redelijke effectiviteit van het empirische eliminatiedieet is er ruimte voor verbetering, aangezien nog ongeveer 30% van de patiënten niet op het dieet reageert. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat 6 voedselgroepen worden geëlimineerd en dat patiënten mogelijk allergisch zijn voor andere voedselgroepen of voedingsmiddelen. Daarnaast kunnen voedingsmiddelen gecontamineerd zijn met de genoemde allergenen. Een SFED is weliswaar een stuk gevarieerder dan een elementair dieet, maar patiënten moeten continu alert zijn op hun voedingsinname, waardoor de kans op therapieontrouw of contaminatie aanzienlijk is. Daarom is voor de implementatie van een eliminatiedieet professionele begeleiding van een terzake kundige diëtist een vereiste. Ten slotte is het doel van een eliminatiedieet eveneens het identificeren van de veroorzakende voedselallergenen. Het herintroductieproces is tijdrovend en belastend, niet alleen voor de patiënt, maar ook wat betreft de kosten. Om het aantal gastroscopieën terug te brengen wordt gespeculeerd over een eliminatiedieet met een omgekeerde benadering, waarbij begonnen wordt met de eliminatie van slechts 1 allergeen en het dieet stapsgewijs wordt uitgebreid met eliminatie van extra voedselgroepen, totdat ziekteremissie is bereikt. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen of dit omgekeerde eliminatiedieet net zo effectief en minder belastend is als de huidige vorm.

TESTGERICHT ELIMINATIEDIEET

Voedselallergie kan IgE- en niet-IgE-gemedieerd zijn. Bij EoE lijken zowel IgE- als niet-IgE-gemedieerde reacties een rol te spelen.^{32,33} Voorafgaand aan een IgE-gemedieerde allergische reactie treedt sensibilisatie op. Zodra mestcellen en basofiele granulocyten vervolgens in contact komen met voedselallergenen, worden ze geactiveerd en komen mediators en cytokines vrij. Sensibilisaties van IgE-gemedieerde reacties kunnen worden gedetecteerd door middel van huidpriktests (‘skin prick test’; SPT) en voedselspecifieke-IgE-spiegels in het serum.^{34,35} Bij een niet-IgE-gemedieerde allergie treedt geen sensibilisatie op, waardoor de SPT niet toegepast kan worden. Blootstelling aan een voedselallergeen leidt tot activatie van lymfocyten en rekrutering van eosinofiele granulocyten en mestcellen. Niet-IgE-gemedieerde reacties treden uren tot dagen na contact met het voedselallergeen op en worden gemeten met huid-

plakproeven ('atopy patch tests'; APT).³⁶ Doordat er bij EoE mogelijk sprake is van een IgE- en een niet-IgE-gemedieerde allergische reactie, werd een gericht eliminatiedieet ontwikkeld, waarbij gebruik wordt gemaakt van SPT's en APT's om potentiële voedselallergenen bij EoE op te sporen. Hierdoor zou een patiëntspecifiek en minder intensief dieet kunnen worden samengesteld. In 2002 werd de eerste prospectieve studie verricht naar het effect van een testgericht eliminatiedieet.³⁶ Op basis van positieve SPT's en APT's volgden 26 kinderen een eliminatiedieet. Na 6 weken waren bij 69% van de kinderen de symptomen verdwenen. Histologisch werd eveneens een significante daling van het aantal oesofagiale eosinofielen waargenomen. Bij 36% van 20 kinderen was middels SPT een sensibilisatie aantoonbaar voor melk en ei, terwijl met de APT voornamelijk positieve reacties werden gezien voor tarwe. Deze uitkomsten suggereren dat er inderdaad sprake kan zijn van zowel een IgE- als een niet-IgE-gemedieerde reactie bij EoE. Zes jaar later publiceerde dezelfde groep een vergelijkbaar onderzoek, verricht in een grotere populatie (n=319). In deze retrospectieve studie werd niet alleen gekeken naar het effect van het testgerichte eliminatiedieet, maar ook naar de positief en negatief voorspellende waardes van de SPT en APT voor het identificeren van voedselallergenen.²⁸ De meeste voedselallergenen hadden negatief voorspellende waardes rond de 90%, met uitzondering van melk (44%). De variatie van de positief voorspellende waardes was echter groot en schommelde tussen 26 en 96%. Bovendien waren het aantal fout-positieve en fout-negatieve waardes substantieel en waren de voorspellende waardes van melk, de meest voorkomende trigger voor EoE, slecht. De meeste studies hadden tot dusver een retrospectieve studieopzet totdat Molina et al. in 2012 de eerste prospectieve studie verrichtte. Met behulp van SPT en/of APT elimineerden 15 volwassen EoE-patiënten peulvruchten, gerst, rogge en fruit uit hun dieet. Helaas was het dieet zowel histologisch als klinisch slechts effectief bij 4 (26%) patiënten. Een retrospectieve studie bij volwassen EoE-patiënten resulteerde in vergelijkbare teleurstellende resultaten; slechts 32% van de patiënten reageerde goed op het dieet.³⁷ Sinds enkele jaren is het mogelijk om specifiek-IgE tegen de afzonderlijke allergene eiwitten te bepalen (ImmunoCap/ImmunoCAP ISAC).³⁸ Omdat verondersteld wordt dat de diagnostische waarde van ImmunoCap vergeleken met de SPT en APT groter is, stelden van Rhijn et al. een dieet samen op basis van positieve ImmunoCap-uitslagen.³⁹ Ook dit dieet had niet het ge-

wenste effect en de studie werd voortijdig beëindigd wegens gebrek aan respons. De meta-analyse naar het effect van dieetbehandelingen bij EoE stelde vast dat de effectiviteit van een testgericht eliminatiedieet minder dan 50% is en dat de huidige allergietests niet specifiek noch sensitief zijn voor het identificeren van de EoE-specifieke voedselallergenen.³¹

DISCUSSIE TESTGERICHT ELIMINATIEDIEET

Hoewel sensibilisatie voor voedselallergenen veel voorkomt bij EoE-patiënten, is het gebruik van SPT, APT of voedselspecifiek-IgE voor het vaststellen van EoE-specifieke voedselallergenen twijfelachtig. Dit is jammer, want een testgericht eliminatiedieet zou gemakkelijker toepasbaar zijn en is een duurzamere, goedkopere en minder intensieve behandeloptie. Mogelijk worden de teleurstellende resultaten verklaard doordat een deel van de EoE-patiënten ook bekend is met andere atopische aandoeningen of voedselallergieën.¹⁵ De aanwezigheid van voedselspecifiek-IgE in het serum of een positieve SPT kunnen sensitisatie aantonen, maar daarmee is niet direct een klinisch relevante allergie bewezen. Bij voedselallergieën is slechts 50% van de patiënten met een positieve test daadwerkelijk klinisch allergisch voor dat voedingsmiddel.²⁵ Bovendien wordt steeds vaker gesuggereerd dat EoE voornamelijk wordt veroorzaakt door een niet-IgE-gemedieerde reactie, wat het gebruik van de SPT irrelevant maakt.³³ Daarnaast is het gebruik van een APT, dé test voor niet-IgE-gemedieerde reacties, nog niet gestandaardiseerd voor voedselallergie, waardoor de interpretatie van de testuitslagen variabel is.³⁵ Ten slotte is het mogelijk dat testgerichte eliminatiedieten onvoldoende effect hebben doordat sensibilisatie op de huid en in het serum geen reflectie is van het sensibilisatiepatroon in de slokdarm. De slokdarm is immunologisch actief weefsel dat zelf B-cellen en IgE produceert. Mogelijk zijn deze lokale sensibilisaties niet elders in het lichaam te detecteren.⁴⁰ Al met al kan worden geconcludeerd dat een testgericht eliminatiedieet (nog) geen geschikte behandeling is voor EoE en dat de huidige allergietests niet de EoE-specifieke voedselallergenen kunnen identificeren. Hopelijk komen er in de toekomst betere tests.

CONCLUSIE

Er zijn verschillende behandelopties voor EoE, maar een beperkte kennis over de pathofysiologie bemoeilijkt een adequate behandeling. De medicamenteuze behandeling van EoE is vooralsnog beperkt tot het gebruik van

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Voedselallergenen spelen een belangrijke rol in de pathofysiologie van eosinofiele oesofagitis (EoE).**
- 2 De meest toegepaste dieetbehandelingen voor EoE zijn elementaire diëten, empirische eliminatiediëten en allergietestgerichte eliminatiediëten.**
- 3 Een elementair dieet is de effectiefste dieetbehandeling, hoewel het succes wordt overschaduwd door de slechte therapietrouw.**
- 4 Dieetbehandelingen voor EoE zijn veelbelovend, maar de behandeling dient nog geoptimaliseerd te worden voordat ze geïmplementeerd kan worden als behandeling van eerste keus.**

potentieel toxische corticoïden waardoor een dieet een aantrekkelijke optie is voor de behandeling van deze chronische aandoening. Dieetbehandelingen herstellen niet alleen de ontsteking, maar onderdrukken ook de ziekte door de identificatie van voedselallergenen en het vermijden van blootstelling hieraan.

Samenvattend is een elementair dieet zeer effectief, hoewel het succes wordt overschaduwd door de slechte therapietrouw, de hoge kosten en het lange herintroductieproces. Bij een empirisch eliminatiedieet is meer variatie mogelijk en is het effect van het dieet acceptabel. Desondanks blijft ook hierbij het langdurige en intensieve herintroductieproces het grootste bezwaar. Toekomstig onderzoek moet uitwijzen of een minder uitgebreid eliminatiedieet met stapsgewijze uitbreiding een effectievere benadering is. Testgerichte eliminatiediëten zijn slechts effectief bij een kleine groep patiënten. Zowel positief als negatief voorspellende waardes zijn laag voor het identificeren van EoE-specifieke allergenen.

In dit artikel zijn systematisch, aan de hand van eerder verschenen artikelen, de verschillende dieetbehandelingen voor EoE geanalyseerd en vergeleken. Hierbij moet in ogenschouw worden genomen dat de verschillende artikelen zich lastig met elkaar laten vergelijken door de heterogeniteit in studieopzet en uitkomstmaten. Bovendien zijn het veelal retrospectieve studies in kleine studiestudiepopulaties en bestaan er geen gerandomiseerde gecontroleerde studies. Momenteel is een gastroscopie de enige diagnostische test voor EoE. Voor het ontwikkelen van nieuwe, minder invasieve markers is meer inzicht in de pathofysiologie nodig. Men moet de impact van de behandeling op de kwaliteit van leven niet onderschatten en begeleiding van de patiënten door een gespecialiseerd multidisciplinair team is noodzakelijk.

De motivatie en persoonlijke voorkeur van de patiënt speelt een grote rol bij de dieetkeuze en de kans op een succesvolle behandeling.

Geconcludeerd kan worden dat de huidige dieetbehandelingen voor EoE veelbelovend zijn, maar dat de behandeling nog geoptimaliseerd dient te worden voordat een bepaald type dieet geïmplementeerd kan worden als eerste keus behandeling.

REFERENTIES

1. Dellon ES, Gonsalves N, Hirano I, et al. ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *Am J Gastroenterol* 2013;108:679-92.
2. Chehade M, Aceves SS. Food allergy and eosinophilic esophagitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010;10:231-7.
3. Simon D, Straumann A, Simon HU. Eosinophilic esophagitis and allergy. *Dig Dis* 2014;32:30-3.
4. Van Rhijn BD, Weijenberg PW, Verheij J, et al. Proton pump inhibitors partially restore mucosal integrity in patients with proton pump inhibitor-responsive esophageal eosinophilia but not eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1815-23.e2.
5. Holgate ST. The sentinel role of the airway epithelium in asthma pathogenesis. *Immunol Rev* 2011;242:205-19.
6. Agrawal R, Woodfolk JA. Skin barrier defects in atopic dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14:433.
7. Sherrill JD, Kc K, Wu D, et al. Desmoglein-1 regulates esophageal epithelial barrier function and immune responses in eosinophilic esophagitis. *Mucosal Immunol* 2014;7:718-29.
8. Kelly KJ, Lazenby AJ, Rowe PC, et al. Eosinophilic esophagitis attributed to gastroesophageal reflux: Improvement with an amino acid-based formula. *Gastroenterology* 1995;109:1503-12.
9. Chandramouleeswaran PM, Shen D, Lee AJ, et al. Preferential secretion of Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP) by terminally differentiated esophageal epithelial cells: relevance to eosinophilic esophagitis (EoE). *PLoS One* 2016;11:e0150968.

10. Kiran KC, Rothenberg ME, Sherrill JD. In vitro model for studying esophageal epithelial differentiation and allergic inflammatory responses identifies keratin involvement in eosinophilic esophagitis. *PLoS One* 2015;10:e0127755.
11. Leung J, Beukema KR, Shen AH. Allergic mechanisms of Eosinophilic oesophagitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2015;29:709-20.
12. Cho JY, Rosenthal P, Miller M, et al. Targeting AMCase reduces esophageal eosinophilic inflammation and remodeling in a mouse model of egg induced eosinophilic esophagitis. *Int Immunopharmacol* 2014;18:35-42.
13. Sorser SA, Barawi M, Hagglund K, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adolescents: epidemiology, clinical presentation and seasonal variation. *J Gastroenterol* 2013;48:81-5.
14. Kottyan LC, Davis BP, Sherrill JD, et al. Genome-wide association analysis of eosinophilic esophagitis provides insight into the tissue specificity of this allergic disease. *Nat Genet* 2014;46:895-900.
15. Roy-Ghanta S, Larosa DF, Katzka DA. Atopic characteristics of adult patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:531-5.
16. Hirano I, Moy N, Heckman MG, et al. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut* 2013;62:489-95.
17. Murali A, Gupta A, Attar B, et al. Topical steroids in eosinophilic esophagitis: systematic review and meta-analysis of placebo controlled randomized clinical trials. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31:1111-9.
18. Helou EF, Simonson J, Arora AS. 3-Yr-follow-up of topical corticosteroid treatment for eosinophilic esophagitis in adults. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2194-9.
19. Spergel JM, Andrews T, Brown-Whitehorn TF, et al. Treatment of eosinophilic esophagitis with specific food elimination diet directed by a combination of skin prick and patch tests. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:336-43.
20. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, et al. World Allergy Organization (WAO) diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:1-125.
21. Markowitz J. Elemental diet is an effective treatment for eosinophilic esophagitis in children and adolescents. *Am J Gastroenterol* 2003;98:777-82.
22. Liacouras C, Spergel J, Ruchelli E, et al. Eosinophilic esophagitis : a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1198-206.
23. Peterson KA, Byrne KR, Vinson LA, et al. Elemental diet induces histologic response in adult eosinophilic esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:759-66.
24. Warners MJ, Vlieg-Boerstra BJ, Verheij J, et al. Elemental (amino acid-based) diet effectively decreases eosinophilic inflammation and improves symptoms in adult eosinophilic esophagitis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:777-87.
25. Lucassen PLBJ, Albeda FW, Van Reisen MT, Silvius AM, Wensing C, Luning-Koster MN. NHG-Standaard Voedselovergevoeligheid (Eerste herziening). *Huisarts Wet* 2010;53:537-53. Te raadplegen op: www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-voedselovergevoeligheid (bekeken op 14 juli 2016).
26. Kagalwalla AF, Sentongo TA, Ritz S, et al. Effect of six-food elimination diet on clinical and histologic outcomes in eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1097-102.
27. Kagalwalla AF, Shah A, Li BU, et al. Identification of specific foods responsible for inflammation in children with eosinophilic esophagitis successfully treated with empiric elimination diet. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:145-9.
28. Spergel JM, Brown-Whitehorn TF, Cianferoni A, et al. Identification of causative foods in children with eosinophilic esophagitis treated with an elimination diet. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:461-7.e5.
29. Gonsalves N, Yang GY, Doerfler B, et al. Elimination diet effectively treats eosinophilic esophagitis in adults; food reintroduction identifies causative factors. *Gastroenterology* 2012;142:1451-9.e1.
30. Molina-Infante J, Arias A, Barrio J, et al. Four-food group elimination diet for adult eosinophilic esophagitis: A prospective multicenter study. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:1093-9.e1.
31. Arias A, González-Cervera J, Tenias JM, et al. Efficacy of dietary interventions for inducing histologic remission in patients with eosinophilic esophagitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* 2014;146:1639-48.
32. Rodríguez-Sánchez J, Gómez Torrijos E, López Viedma B, et al. Efficacy of IgE-targeted vs empiric six-food elimination diets for adult eosinophilic oesophagitis. *Allergy* 2014;69:936-42.
33. Simon D, Cianferoni A, Spergel JM, et al. Eosinophilic esophagitis is characterized by a non-IgE-mediated food hypersensitivity. *Allergy* 2016;71:611-20.
34. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, et al. Practical guide to skin prick test in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012;67:18-24.
35. Ballmer-Weber BK. Value of allergy tests for the diagnosis of food allergy. *Dig Dis* 2014;32:84-8.
36. Spergel JM, Beausoleil JL, Mascarenhas M, et al. The use of skin prick tests and patch tests to identify causative foods in eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:363-8.
37. Wolf WA, Jerath MR, Sperry SL, et al. Dietary elimination therapy is an effective option for adults with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1272-9.
38. Van Rhijn BD, van Ree R, Versteeg SA, et al. Birch pollen sensitization with cross-reactivity to food allergens is predominant in adults with eosinophilic esophagitis. *Allergy* 2013;68:1475-81.
39. Van Rhijn BD, Vlieg-Boerstra BJ, Versteeg SA, et al. Evaluation of allergen-microarray-guided dietary intervention as treatment of eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:1095-7.e3.
40. Vicario M, Blanchard C, Stringer KF, et al. Local B cells and IgE production in the oesophageal mucosa in eosinophilic oesophagitis. *Gut* 2010;59:12-20.

ONTVANGEN 22 AUGUSTUS 2016; GEACCEPTEERD 22 FEBRUARI 2017.