

Diagnose, karakterisering en behandeling van voedselallergie: een harde (wal)noot om te kraken

Diagnosis, characterization and management of food allergy: a tough (wal)nut to crack

Dr. M.A. Blankestijn

SAMENVATTING

Op 12 december 2017 promoveerde drs. M.A. Blankestijn aan de Universiteit Utrecht op het proefschrift getiteld: 'Diagnosis, characterization and management of food allergy: a tough (wal)nut to crack'. Het onderzoek werd verricht op de afdeling Dermatologie/Allergologie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht onder begeleiding van prof. dr. A.C. Knulst en prof. dr. G.F. Houben. (Ned Tijdschr Allergie & Astma 2018;18:129-131)

SUMMARY

Drs. M.A. Blankestijn defended his thesis entitled 'Diagnosis, characterization and management of food allergy: a tough (wal)nut to crack' on December 12th, 2017 at Utrecht University. The research of this thesis was carried out at the Department of Dermatology/Allergology of the University Medical Center Utrecht under the supervision of prof. dr. A.C. Knulst and prof. dr. G.F. Houben.

DIAGNOSTIEK EN DREMPELWAARDEN BIJ WALNOOTALLERGIE BIJ VOLWASSENEN

Voor walnoot (*Juglans regia*) was er, in tegenstelling tot bijvoorbeeld pinda en hazelnoot, nog onvoldoende data beschikbaar om drempelwaarden voor het optreden van allergische klachten op populatieniveau te berekenen. In hoofdstuk 2 zijn daarom drempelwaarden vastgesteld in een groep van 33 walnootallergische volwassenen. Bij 20 van de 33 positieve provocaties was er sprake van objectieve klachten en bij de overige 13 positieve provocaties waren er alleen subjectieve klachten.¹ Door gebruik te maken van statistische modellen werden de ED₅, ED₁₀ en ED₅₀ berekend: de hoeveelheid aller-

geen (eiwit) waarop een allergische reactie optreedt bij respectievelijk 5%, 10% en 50% van de populatie. Voor walnoot varieerden deze waarden afhankelijk van welk model gebruikt werd, van 3,1 tot 4,1 mg voor de ED₅; 10,6 tot 14,6 mg voor de ED₁₀; en 590 tot 625 mg voor de ED₅₀.¹ Deze waarden lagen net iets hoger dan die voor hazelnoot, wat aangeeft dat de walnootallergische patiëntenpopulatie niet gevoeliger is voor het krijgen van een allergische reactie dan de hazelnoot-allergische patiëntenpopulatie.

De diagnostiek van een voedselallergie bestaat uit een anamnese en uit sensibilisatietesten, waaronder huid- en bloedtesten. De waarde van het bepalen van specifiek IgE

aios dermatologie, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht, Heidelberglaan 100, 3584 CX Utrecht, tel.: 088-7557388, e-mailadres: m.a.blankestijn@umcutrecht.nl

Belangenconflict: geen. **Financiële ondersteuning:** een deel van het onderzoek uit dit proefschrift werd gefinancierd door het Food Allergy Research & Resource Program van de Universiteit van Nebraska (Lincoln, Nebraska, Verenigde Staten) en de Governmental Research Cooperation Funds van TNO (Zeist, Nederland).

Trefwoorden: componentenanalyse, drempelwaarden, pinda-allergie, voedselallergie, walnootallergie.

Keywords: component resolved diagnostics, food allergy, peanut allergy, threshold doses, walnut allergy.

(sIgE) tegen individuele walnootcomponenten, ook wel 'component resolved diagnostics' genoemd, in het diagnosticeren van een walnootallergie was nog onvoldoende onderzocht. In hoofdstuk 3 werd bij 55 patiënten met een verdenking op walnootallergie de waarde van de huidtest en sIgE-testen voor walnoot onderzocht. Een walnootallergie werd aangetoond of uitgesloten door middel van de 'gouden standaard'-test, de dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie.² Op basis van de provocatie waren 33 patiënten walnootallergisch en 22 walnoottolerant. Walnooteiwit Jug r 1, behorende tot de opslageiwitten van het type 2S-albumine, was het meest herkende en best voorspellende component voor walnootallergie ('area under the curve' [AUC]: 0,78).² Het gebruik van het extract voor een huidpriktest of sIgE had echter een vergelijkbare voorspellende waarde (AUC: 0,80 respectievelijk 0,79).² Het bepalen van sIgE tegen Jug r 1 had daarbij geen toegevoegde waarde. Met de berekende optimale afkapwaarden had de ImmunoCAP met walnootextract (afkapwaarde: 0,46 kU/l) een sensitiviteit van 67% en specificiteit van 91% en voor de ImmunoCAP met recombinant (r)Jug r 1 (afkapwaarde: 0,1 kU/l) was dit respectievelijk 61% en 91%.²

Naast de commercieel verkrijgbare componenten Jug r 1, 2 en 3 zijn er meer walnootallergenen gekarakteriseerd, waaronder Jug r 4, een opslageiwit van het type 11S-globuline. Daarom is in hoofdstuk 4 de rol van sensibilisatie voor Jug r 4 onderzocht. Sera van acht walnootallergische patiënten werden gescreend op sensibilisatie voor eiwitten uit in-huis-gemaakte walnootextracten.³ Dit toonde de aanwezigheid van sIgE tegen Jug r 4 aan. In de hele groep van 55 walnootgeprovoceerde patiënten werd vervolgens de waarde van Jug r 4-sensibilisatie voor het diagnosticeren van een walnootallergie onderzocht. Naast immunoblots met natuurlijk gezuiverd (n)Jug r 4 werd gebruikgemaakt van lijnblots met rJug r 4. Alle 10 Jug r 4-gesensibiliseerde patiënten waren echter ook gesensibiliseerd voor Jug r 1 en 1 patiënt was gesensibiliseerd voor Jug r 3, waardoor het bepalen van sIgE tegen Jug r 4 op dit moment geen toegevoegde waarde heeft.³

CO-SENSIBILISATIE VOOR ALLERGENEN EN EIWITFAMILIES

In hoofdstuk 5 is de mate onderzocht van co-sensibilisatie voor en gerapporteerde klachten bij andere noten en pinda in de onderzoekspopulatie van 33 walnootallergische volwassenen. Bij pecannoot en hazelnoot werden de meeste klachten gerapporteerd.⁴ Sensibilisatie voor deze twee notensoorten werd ook het meest frequent gezien. De meerderheid van de walnootallergische patiënten (55%) gaf aan minimaal twee andere notensoorten (vaak macadamia en

paranoot) te kunnen eten zonder klachten te krijgen.⁴ Dit geeft aan dat het goed in kaart brengen van andere noten bij een notenallergie ervoor kan zorgen dat sommige notensoorten nog gegeten kunnen worden.

In de diagnostiek van pinda-allergie is sensibilisatie voor pinda-2S-albumines Ara h 2 en 6 een goede voorspeller voor een pinda-allergie. In hoofdstuk 6 is de diagnostische waarde van nog een andere 2S-albumine onderzocht, Ara h 7, op het EUROLINE-platform (EUROIMMUN, Lübeck, Duitsland). In een groep van 40 pinda-allergische en 40 pindatolerante patiënten had Ara h 7, en specifiek de Ara h 7.0201-isoform, een onderscheidend vermogen dat zeer vergelijkbaar was met Ara h 2 en 6.⁵ Inhibitie-experimenten toonden aan dat Ara h 7 naast epitopen die kruisreactief zijn met die van Ara h 2 en 6 ook unieke IgE-epitopen bevat. Co-sensibilisatie voor zowel Ara h 2, 6 als 7 werd het meest aangetoond en had een zeer hoge voorspellende waarde voor een pinda-allergie. Mono-sensibilisatie voor Ara h 2 kwam daarna het meest voor (n=6), maar er waren tevens twee patiënten die alleen Ara h 6 herkenden en twee anderen die alleen Ara h 7 herkenden. Van deze laatste twee had de eerste een negatieve en de tweede een positieve provocatie. Deze pinda-allergische patiënt was op de ImmunoCAP ISAC ('Immuno-Solid phase Allergen Chip') echter gesensibiliseerd voor Ara h 2 en 6, waardoor het onduidelijk is hoe omgegaan moet worden met deze discrepanties tussen diagnostische platformen. De resultaten tonen desondanks aan dat er een risico bestaat op een onjuiste diagnose wanneer getest wordt op één enkel pindacomponent.⁵ In hoofdstuk 7 is sensibilisatie voor componenten uit plantaardig voedsel op de ImmunoCAP ISAC geanalyseerd en zijn patronen in (co-)sensibilisatie voor componenten en de eiwitfamilies waartoe ze behoren (vooral gericht op de berkenpollengerelateerde PR-10-eiwitten en de opslageiwitten) geanalyseerd. Er kwam uit dat sensibilisatie voor PR-10-eiwitten voorkwam bij 74% van de populatie.⁶ Binnen deze groep waren er patiënten gesensibiliseerd voor voedselcomponenten zonder sensibilisatie voor PR-10-eiwitten uit pollen, mogelijk door directe sensibilisatie voor het PR-10-eiwit uit voedsel. Daarnaast was sensibilisatie voor bepaalde, minder vaak herkende PR-10-eiwitten (zoals die uit selderij, soja en kiwi) geassocieerd met polysensibilisatie voor voedsel- en inhalatiecomponenten (zoals pollen, dieren en huisstofmijt).⁶ Deze bevindingen wijzen op variatie binnen de groep PR-10-gesensibiliseerde patiënten.

NIEUWE BEHANDELOPTIES VOOR ALLERGISCHE ZIEKTEN

De behandeling van voedselallergie is op dit moment beperkt tot het vermijden van de allergenen die allergische

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Op dit moment heeft het bepalen van sensibilisatie voor Jug r 1 geen toegevoegde waarde ten opzichte van het klassieke walnootextract op de ImmunoCAP bij volwassenen.
- 2** Jug r 1 lijkt het dominante walnootallergeen te zijn. Sensibilisatie voor Jug r 2 en 4 komt vrijwel alleen voor in combinatie met Jug r 1. Jug r 3 speelt een minimale rol in onze Nederlandse, walnootallergische populatie.
- 3** Walnootallergische volwassenen zijn vaak gelijktijdig gesensibiliseerd voor hazelnoot en pecannoot en rapporteren hier klachten bij. De meerderheid van walnootallergische patiënten geeft echter aan minimaal 2 andere notensoorten (zoals macadamia en paranoot) wel te kunnen verdragen. Het in kaart brengen van andere noten bij een notenallergie kan er daarom voor zorgen dat sommige notensoorten nog gegeten kunnen (blijven) worden.

reacties veroorzaken en het behandelen van de symptomen van een allergische reactie. Onderzoek naar het gebruik van anti-IgE (omalizumab) bij de behandeling van voedselallergie laat alleen een afname zien van bijwerkingen van immunotherapie. Een andere potentiële manier om IgE te verminderen is het verwijderen van de cellen die IgE produceren: de plasmacellen. In hoofdstuk 8 is onderzocht of behandeling met daratumumab (een nieuw medicijn voor de behandeling van multipel myeloom dat gericht is tegen maligne plasmacellen, maar ook het aantal benigne plasmacellen doet afnemen) resulteert in een daling van IgE-waarden. Van de 8 onderzochte multipelmyeloompatiënten was er 1 gesensibiliseerd voor gras en huisstofmijt. In deze patiënt werd over de loop van 20 weken een daling van meer dan 80% gezien in zowel totaal- als specifiek-IgE.⁷ Deze bevinding is reden om verder onderzoek te doen naar het mogelijke gebruik van daratumumab bij zeer ernstige allergieën.

indicative of distinctive sensitization patterns in adults with a suspected food allergy. *Clin Transl Allergy* 2017;7:42.

7. Blankestijn MA, Van de Donk NW, Sasser K, et al. Could daratumumab be used to treat severe allergy? *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1677-1678.e3.

ONTVANGEN 20 FEBRUARI 2018, GEACCEPTTEERD 24 APRIL 2018

REFERENTIES

1. Blankestijn MA, Remington BC, Houben GF, et al. Threshold Dose Distribution in Walnut Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5:376-80.
2. Blankestijn MA, Blom WM, Otten HG, et al. Specific IgE to Jug r 1 has no additional value compared with extract-based testing in diagnosing walnut allergy in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:688-690.e4.
3. Blankestijn MA, Den Hartog Jager CF, Blom WM, et al. A subset of walnut allergic adults is sensitized to walnut 11S globulin Jug r 4. *Clin Exp Allergy* 2018 [Epub ahead of print].
4. Blankestijn MA, Houben GF, Blom WM, et al. Walnut allergic adults most often report symptoms and are co-sensitized to hazelnut and pecan nut. *Manuscr Prep*.
5. Blankestijn MA, Otten HG, Suer W, et al. Specific IgE to peanut 2S albumin Ara h 7 has a discriminative ability comparable to Ara h 2 and 6. *Clin Exp Allergy* 2018;48:60-5.
6. Blankestijn MA, Knulst AC, Knol EF, et al. Sensitization to PR-10 proteins is