

De multifactoriële oorzaken van voedselallergie

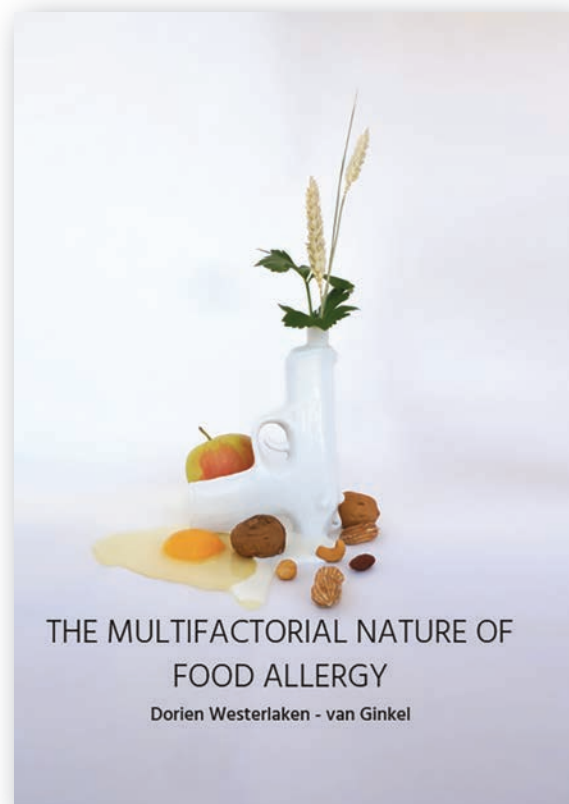
The multifactorial nature of food allergy

dr. C.D. Westerlaken-van Ginkel

SAMENVATTING

“Food allergy is the invisible gun pointed at our son’s head and we have no way of taking out the culprit” - Suzi Catchpole, moeder van een 5-jarig jongetje met pinda-allergie.

Op 10 oktober 2018 promoveerde Dorien Westerlaken - van Ginkel aan de Rijksuniversiteit Groningen op het proefschrift getiteld: ‘The multifactorial nature of food allergy’. Het onderzoek werd verricht op de afdeling kinderlongziekten en allergologie van het Beatrix Kinderziekenhuis van het UMCG. Het onderzoek werd begeleid door prof. dr. Ewoud Dubois – kinderarts, allergoloog en hoogleraar kinderallergologie, en prof. dr. Gerard Koppelman – kinderarts, pulmonoloog en hoogleraar kinderlongziekten. Voedselallergie komt frequent voor bij zowel volwassenen als kinderen. In dit proefschrift worden onder andere de risicofactoren beschreven die worden geassocieerd met voedselallergie. Indien u het volledige proefschrift wilt lezen kunt u contact opnemen via de gegevens in de onderbalk of de volgende website bezoeken: <https://tinyurl.com/yc6h5j3t>. (NED TIJDSCHR ALLERGIE, ASTMA, KLIN IMMUNOL 2020;20:76-79)



Correspondentie richten aan: mw. dr. C.D. Westerlaken-Van Ginkel, AIOS Psychiatrie, Dimence, Zwolle, Groningen Research Institute for Astma and COPD en afdeling Kinderlongziekten en Kinderallergologie, Beatrix Ziekenhuis, UMCG, HPC CA 43, Postbus 30 001, 9700 RB, Groningen, tel.: 050 361 10 36, e-mailadres: c.d.van.ginkel@umcg.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: het onderzoek beschreven in dit proefschrift is mede mogelijk gemaakt door de Nutricia Research Foundation en de JK de Cockstichting. Daarnaast is het Lifelines Cohort mede mogelijk gemaakt door de NWO, het fonds economische structuurversterking, het ministerie van: EZK, OCW, VWS, het samenwerkingsverband Noord-Nederland, het ruimtelijk economisch programma, de provincie Groningen, het UMCG, de Rijksuniversiteit Groningen, de Nederlandse Nierstichting en de diabetesvereniging Nederland. De PIAMA-studie is mede mogelijk gemaakt door de NWO, ZonMw, de EU, het longfonds, de stichting astma bestrijding, het RIVM, VROM en het ministerie van VWS.

Trefwoorden: epidemiologie, genetica, prevalentie van voedselallergie, risicofactoren, voedselallergie.

Keywords: epidemiology, food allergy, genetics, prevalence food allergy, risk factors.

ONTVANGEN 28 JANUARI 2019, GEACCEPTEERD 24 JULI 2019.

SUMMARY

“Food allergy is the invisible gun pointed at our son’s head and we have no way of taking out the culprit” – Suzi Catchpole, mother of a 5-year old boy with peanut allergy.

Mrs. Dorien Westerlaken – van Ginkel defended her thesis entitled: ‘The multifactorial nature of food allergy’ on October 10th, 2018 at the University of Groningen. The research was carried out at the depart-

ment of pediatric pulmonology and allergy of the Beatrix Children’s Hospital of the UMCG. The research was supervised by prof. dr. Ewoud Dubois and prof. dr. Gerard Koppelman. Food allergies are quite common amongst both adults and children. In this thesis, the risk factors for developing food allergy are discussed. If you want to read the complete thesis, you can contact me through the details in the bottom bar or on this website: <https://tinyurl.com/yc6h5j3t>.

INLEIDING

Voedselallergie komt frequent voor en heeft een grote impact op het leven van patiënten. Het definiëren van voedselallergie in grote populaties is een uitdaging die het onderzoek naar zowel omgevingsfactoren als genetische risicofactoren compliceert. Dit blijkt onder meer uit een studie die we hebben uitgevoerd in het ‘Lifelines’ cohort. Lifelines is een multidisciplinaire prospectieve populatiegebaseerde cohortstudie die de gezondheids- en gezondheidsgerelateerde gedragingen van personen in het noorden van Nederland onderzoekt.¹ In Lifelines is een mogelijke voedselallergie als waarschijnlijk geïdentificeerd wanneer minstens 1 voedingsmiddel én minstens 1 symptoom én alleen kenmerken werden gerapporteerd die zeer goed zouden kunnen passen bij voedselallergie. Voorbeelden van deze voedingsmiddelen zijn bijvoorbeeld appel, pinda, ei en koemelk, een mogelijk symptoom is diarree, urticaria, piepende ademhaling, en een passend kenmerk is bijvoorbeeld dat de klachten binnen één dag ontstonden en niet langer dan een week aanhielden. Een mogelijke voedselallergie werd als twijfelachtig geïdentificeerd als deze niet geïdentificeerd kon worden als waarschijnlijk op basis van bovenstaande criteria. Van de 78.890 geïncludeerde volwassenen rapporteerde 4,0% waarschijnlijke voedselallergie met een voedingsmiddel, symptoom en kenmerken die zeer goed zouden kunnen passen bij voedselallergie.² Het meest frequent werden appel, hazelnoot en/of walnootallergieën gerapporteerd met symptomen variërend van misselijkheid tot een opgezwollen keel. Daarnaast rapporteerde 8,1% een twijfelachtige voedselallergie.² Minder waarschijnlijke voedingsmiddelen die door deze groep gerapporteerd werden, waren bijvoorbeeld varkensvlees, chocolade en paprika. Bij een eerder uitgevoerde studie onder 2.284 adolescenten van 4 Nederlandse middelbare scholen was de prevalentie van waarschijnlijke en twijfelachtige voedselallergie respectievelijk 6,2% en 4,0%.³ Onder deze scholieren zagen we bovendien dat alarmerend weinig hoog-risico adolescenten een epinefrine auto-injec-

tor (EAI) hadden. Minder dan 1 op de 30 had dit potentieel levensreddende medicijn.³

KWALITEIT VAN LEVEN

Volwassenen met een twijfelachtige voedselallergie binnen het Lifelines cohort rapporteerden een slechtere gezondheidsgelateerde kwaliteit van leven vergeleken met volwassenen zonder voedselallergie, net als personen met een waarschijnlijke voedselallergie.² Bovendien rapporteerden volwassenen met een twijfelachtige voedselallergie ook significant meer burn-out en depressie vergeleken met volwassenen zonder voedselallergie.² Dit werd niet gezien bij proefpersonen met een waarschijnlijke voedselallergie en het blijft de vraag of dit een oorzaak of gevolg is van een twijfelachtige voedselallergie.

RISICOFACTOREN VOOR VOEDSELALLERGIE

Binnen het Lifelines cohort is gevonden dat vrouwelijk geslacht en een lagere leeftijd waren geassocieerd met een verhoogd risico op voedselallergie.² Ook hadden volwassenen die tijdens hun kindertijd in een meer stedelijke omgeving woonden een hoger risico op voedselallergie in vergelijking met volwassenen die in hun kindertijd op een boerderij woonden.² Opgroeien op een boerderij is eerder geassocieerd met andere methylatiepatronen van het *IL-13*-, *CD14*- en *STAT6*-gen.⁴ Specifieke varianten van de laatste, een signaaltransductor en activator van het transcriptie factor 6 (*STAT6*)-gen, zijn door ons geassocieerd met zowel sensibilisatie als voedselallergie.⁵ Dit is onderzocht in 369 trio’s (ouders en kind) waarbij de kinderen getest werden op voedselallergie met een dubbelblinde, placebogecontroleerde voedselprovocatie (DBPCVP), de gouden standaard om voedselallergie vast te stellen. *STAT6* verhoogt de expressie van cytokinen die de differentiatie van CD4⁺-T-cellen naar de Th2-T-cellen stimuleren. Th2-T-cellen produceren de cytokinen die allergische reacties veroorzaken. *STAT6*-DNA-varianten dragen dus bij aan het risico op

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 De hoge prevalentie en aanzienlijke psychologische impact van twijfelachtige, zelfgerapporteerde voedselallergie maakt dit fenomeen een prioriteit voor zowel de klinische praktijk als toekomstig onderzoek.
- 2 Schrijf bij kinderen met een verhoogd risico op een anafylactische reactie een epinefrine auto-injector voor.
- 3 In de tertiaire zorg moeten kinderen met een broer of zus met bevestigde voedselallergie of een positieve familiegeschiedenis van voedselallergie alleen een DBPCVP ondergaan op basis van een reële klinische verdenking.
- 4 Toekomstige studies zijn geïndiceerd om genen te identificeren die sterk geassocieerd zijn met het verschil tussen sensibilisatie voor voedingsmiddelen en voedselallergie. De meeste tot nu toe geïdentificeerde genetische risicofactoren lijken geassocieerd te zijn met beide aandoeningen. We raden daarom aan om patiënten te diagnosticeren met behulp van de gouden standaard om voedselallergie vast te stellen: de DBPCVP.
- 5 Interventiestudies die voedselallergie diagnosticeren met de DBPCVP zijn nodig om erachter te komen of het verbeteren van de huidbarrière het risico op voedselallergie verlaagt.

voedselallergie, terwijl *STAT6*-methylering mogelijk een rol speelt in de associatie tussen het opgroeien op een boerderij en een lager risico op voedselallergie op volwassen leeftijd. Onder 649 kinderen werd een verband gevonden tussen het langer geven van borstvoeding en een lager risico op voedselallergie, zoals bevestigd door een DBPCVP.⁶ Daarnaast concludeerden we dat atopische ouders hun kinderen vaker borstvoeding geven, maar dit was geen confounder in de associatie met voedselallergie.⁶

Uit een andere studie onder 1.029 kinderen die een DBPCVP hebben gehad, werd geconcludeerd dat in de tertiaire zorg een positieve familieanamnese van voedselallergie, waaronder het hebben van een broer of zus met een positieve DBPCVP, weinig tot geen invloed heeft op het risico om zelf allergisch te zijn voor voedingsmiddelen.⁷ Hieruit kan worden geconcludeerd dat in de tertiaire zorg, kinderen met een broer of zus met bevestigde voedselallergie of een positieve familieanamnese alleen een DBPCVP moeten ondergaan op basis van een reële klinische verdenking. Eerstgeborenen vertoonden een verhoogd risico op sensibilisatie voor voedingsmiddelen, maar niet op voedselallergie.⁷ Daarnaast verhoogde een familiegeschiedenis van eczeem het risico op koemelkallergie.⁷

De associatie tussen een positieve familieanamnese van eczeem en voedselallergie is interessant; eczeem wordt onder andere gekenmerkt door een verzwakte huidbarrière en hierdoor kunnen mogelijk eiwitten de huidbarrière passeren. Het *filaggrine*-gen bevindt zich op chromosoom 1q21 binnen een complex dat de barrièrefunctie van de huid reguleert. Specifieke varianten van dit gen die resulteren in

een verminderde functie van het eiwit werden geassocieerd met voedselallergie in 155 kinderen die een DBPCVP hebben ondergaan.⁸ Huidbarrièrebevorderende interventies zijn mogelijk veelbelovend om naast eczeem ook voedselallergie te voorkomen.

We hebben daarnaast samengewerkt met Canadese collega's waarbij onderzocht werd of door hen geïdentificeerde varianten in een genoombrede associatie studie over pinda-allergie ook relevant waren bij 512 Nederlandse kinderen die een DBPCVP hebben ondergaan. Van deze groep bleken 360 (70,3%) kinderen voedselallergie te hebben inclusief 138 kinderen met pinda-allergie. De analyse van 1.776 Canadese kinderen (waarvan 850 [47,9%] kinderen een pinda-allergie hadden) identificeerde varianten van het humane leukocytenantigeen (HLA)-complex en vlakbij integrine alfa 6 (ITGA6) genoombreed significant geassocieerd met pinda-allergie.⁹ De associatie met ITGA6 werd niet bevestigd in de Nederlandse kinderen. In de meta-analyse met 5 studies (1 Canadese, 2 Amerikaanse en 2 Nederlandse studies) bereikte deze minder algemene variant -die bij 2% van de mensen in de algemene bevolking voorkomt- echter genoomwijde significantie voor associatie met zowel voedsel- als pinda-allergie. Genetische varianten in de buurt van *HLA-DQB1*, *HLA-DQA2* en *HLA-DRA* werden in zowel het Canadese cohort als in de Nederlandse cohorten geassocieerd met pinda-allergie.¹⁰ Interessant genoeg was de associatie met voedselallergie niet significant in beide Nederlandse cohorten. Dit geeft aan dat de associaties met HLA klasse II-genen waarschijnlijk specifiek zijn voor pinda-allergie.

CONCLUSIE

Hoewel het uitdagend is om voedselallergie te definiëren in grote populaties, zijn meerdere risicofactoren geïdentificeerd die geassocieerd worden met voedselallergie. Zo lijken een jongere leeftijd, van vrouwelijk geslacht zijn, opgroeien in een stedelijke omgeving, korter geven van borstvoeding en een positieve familieanamnese van eczeem het risico op voedselallergie te verhogen. Daarnaast zijn diverse genetische varianten, waaronder specifieke varianten van het *filaggrine*- en *STAT6*-gen en meerdere *HLA*-genen geassocieerd met een verhoogd risico op voedselallergie en/of pinda allergie. Het volgende gezegde lijkt heel toepasselijk: *"Genes load the gun but environment pulls the trigger"*.

REFERENTIES

1. Scholtens S, Smidt N, Swertz MA, et al. Cohort Profile: LifeLines, a three-generation cohort study and biobank. *Int J Epidemiol* 2015;44(4):1172-80.
2. Westerlaken - van Ginkel CD, Vonk JM, Flokstra-de Blok BMJ, et al. Questionnaire-diagnosed food allergy in 78.890 adults from the northern-Netherlands. *Submitt peer Rev.* 2018;
3. Flokstra-de Blok BMJ, Doriene van Ginkel C, Roerdink EM, et al. Extremely low prevalence of epinephrine autoinjectors in high-risk food-allergic adolescents in Dutch high schools. *Pediatr Allergy Immunol* 2011 Jun;22(4):374-7.
4. Michel S, Busato F, Genuneit J, et al. Farm exposure and time trends in early childhood may influence DNA methylation in genes related to asthma and allergy. *Allergy* 2013 Mar;68(3):355-64.
5. van Ginkel CD, Pettersson ME, Dubois AEJ, et al. Association of *stat6* gene variants with food allergy diagnosed by double-blind placebo-controlled food challenges. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2018; Epub ahead(doi: 10.1111/all.13432).
6. van Ginkel CDD, van der Meulen GN, Bak E, et al. Retrospective observational cohort study regarding the effect of breastfeeding on challenge-proven food allergy. *Eur J Clin Nutr* 2018;Epub ahead(January).
7. van Ginkel CD, Bak E, Kollen BJ, et al. Effect of birth order and familial atopy on food allergy risk. *Submitt peer Rev.*
8. van Ginkel CD, Flokstra-de Blok BMJ, Kollen BJ, et al. Loss-of-function variants of the *filaggrin* gene are associated with clinical reactivity to foods. *Allergy* 2015 Jan;70(4):461-4.
9. Asai Y, Eslami A, van Ginkel CD, et al. Genome-wide association study and meta-analysis in multiple populations identifies new loci for peanut allergy and establishes C11orf30/EMSY as a genetic risk factor for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2017;1-11.
10. Asai Y, Eslami AP, van Ginkel CD, et al. A Canadian genome-wide association study and meta-analysis confirm HLA as a risk factor for peanut allergy independent of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2018;1-4.