Allergie ontrafelen

Wageningse immunologen zoeken met het Rijnstate Allergie Centrum naar nieuwe manieren om voedselallergie aan te tonen en te behandelen. Dat vergt veel onderzoek naar de achterliggende oorzaken. Waarom bijvoorbeeld zijn bewerkte voedingsmiddelen meer allergeen?

TEKST MARION DE BOO **ILLUSTRATIES** PIXELS&INKT



1 SCHAALDIEREN

Tot 2% van de wereldbevolking heeft een allergie voor schaaldieren. Wie reageert op schaaldieren, reageert ook vaak op weekdieren, zoals mosselen. Het komt meer voor in regio's waar dit veel gegeten wordt.

2 PINDA'S

Ongeveer 0,5 tot 1% van de mensen in westerste landen heeft een pinda-allergie, en dat aandeel groeit. Mensen met een ernstige pinda-allergie kunnen al een reactie krijgen bij het aanraken of ruiken van pinda's.

3 MELK

Vermoedelijk lijdt ongeveer 1% van de kinderen onder de twee jaar aan koemelkallergie, de meesten groeien daar binnen een paar jaar overheen. Bij minder dan 0,5% van de volwassenen komt het voor.

4 EIEREN

Allergie voor kippenei komt voor bij circa 2% van de kleine kinderen. De meesten groeien er overheen; minder dan 0,5% van de volwassenen blijft allergisch. Een zeer kleine hoeveelheid ei kan al een reactie opwekken.



8 MEEST VOORKOMENDE VOEDSELALLERGIEËN

Geschat wordt dat ongeveer 5% van de wereldbevolking een voedselallergie heeft. Een allergie is een abnormale reactie van het afweersysteem op een voedselbestanddeel. De meest voorkomende allergieën treden op bij:

5 NOTEN

Naar schatting heeft ongeveer 0,5% van de bevolking een boomnootallergie. Wie een notenallergie heeft, reageert vaak op meerdere soorten noten. In Nederland staan hazelnoot en walnoot op nummer 1.

6 VIS

Ongeveer 0,2% van de mensen heeft een visallergie. Het komt vaker voor in landen waar men veel vis eet. Bij een visallergie reageren mensen vaak op meerdere vissoorten, maar niet op schelp- of weekdieren.

7 TARWE

Tarwe-allergie komt waarschijnlijk bij circa 0,2 procent van de bevolking voor. Ook gerst kan klachten geven. De allergie verschilt van coeliakie, een overgevoeligheid voor gluten, die veel vaker voorkomt.

8 SOJABONEN

Het is niet precies bekend hoe vaak soja-allergie voorkomt, gemiddeld waarschijnlijk bij minder dan 0,2% van de wereldbevolking. Het komt vaker voor in bevolkingsgroepen met een sojaboonrijk dieet.

‘Mogelijk gaat de heilzame werking van rauwe melk bij verhitting verloren’

Hoesten en proesten, buikkramp, tranende ogen of gekmakende kriebel; allergie neemt vele vormen aan. In de westerse wereld zegt tegenwoordig tot 40 procent van de mensen ergens allergisch voor te zijn. Hoe je allergisch wordt, waarvoor precies en wat daaraan te doen valt, is vaak heel lastig uit te zoeken, zegt Huub Savelkoul, hoogleraar immunologie in Wageningen. ‘We doen daar in Wageningen al jarenlang veel onderzoek naar. Zoals naar de allergieopwekkende stoffen, allergenen, in bewerkt voedsel. We willen weten hoe die stoffen tijdens de voedselbereiding veranderen.’ Bijvoorbeeld bij de bewerking van melk. Dat is het vakgebied van de Wageningse buitengewoon hoogleraar immunologie Joost van Neerven, die ook verbonden is aan FrieslandCampina R&D. Van Neerven onderzoekt hoe een melkallergie werkt, welke cellen van het afweersysteem daarin een rol spelen en hoe je een allergie kunt voorkomen of behandelen.

DE ROL VAN VOEDSELVERWERKING

‘Vermoedelijk lijdt 1 procent van de kinderen onder de twee jaar aan koemelkallergie, en vier van de vijf groeien daar voor hun 4de verjaardag overheen’, vertelt Van Neerven. Gosia Teodorowicz, een van de onderzoekers van de leerstoelgroep Celbiologie en Immunologie, bestudeert de rol van voedselverwerking en het ontstaan van voedselallergie. Zij liet zien dat melkeiwitten bij verhitting een proces ondergaan dat glycatie of maillardering wordt genoemd, en onderzoekt nu of dit de kans vergroot dat kinderen koemelkallergie ontwikkelen. Een bekend voorbeeld van de Maillard-reactie zien we bij het braden van vlees. Wie een biefstuk op de barbecue legt, ziet hem van rood naar bruin verkleuren. ‘Die bruine kleur ontstaat, simpel gezegd, doordat er suikers aan de eiwitten in het vlees gaan plakken’, legt Van Neerven uit. ‘Dat geeft het vlees extra smaak. Maar mogelijk worden de eiwitten waar suikergroepen aan komen te hangen ook beter zichtbaar voor het afweersysteem. Wellicht zijn sterk bewerkte voedselproducten daarom meer allergeen. Dergelijk onderzoek kan bijdragen aan implementatie van mildere voedselverwerking, wat hopelijk kan helpen om voedselallergie te voorkomen.’
Voor het gros van de mensen zal bewerkt voedsel geen probleem zijn. ‘Maar als je door genetische aanleg toch al de neiging hebt om een allergische reactie te krijgen, zul je die sneller ontwikkelen als jouw immuunsysteem die allergene eiwitten beter kan zien en herkennen’, aldus Van Neerven. ‘De kunst is dan om de bewerking van ons voedsel zo aan te passen dat het minder allergeen wordt. Pinda-allergie bijvoorbeeld komt in het westen veel voor, maar in Azië heel weinig. In de Aziatische keuken worden pinda’s meer gekookt, terwijl wij in het westen meer gebrande pinda’s eten. Misschien speelt dat een rol.’

TOMATENKETCHUP

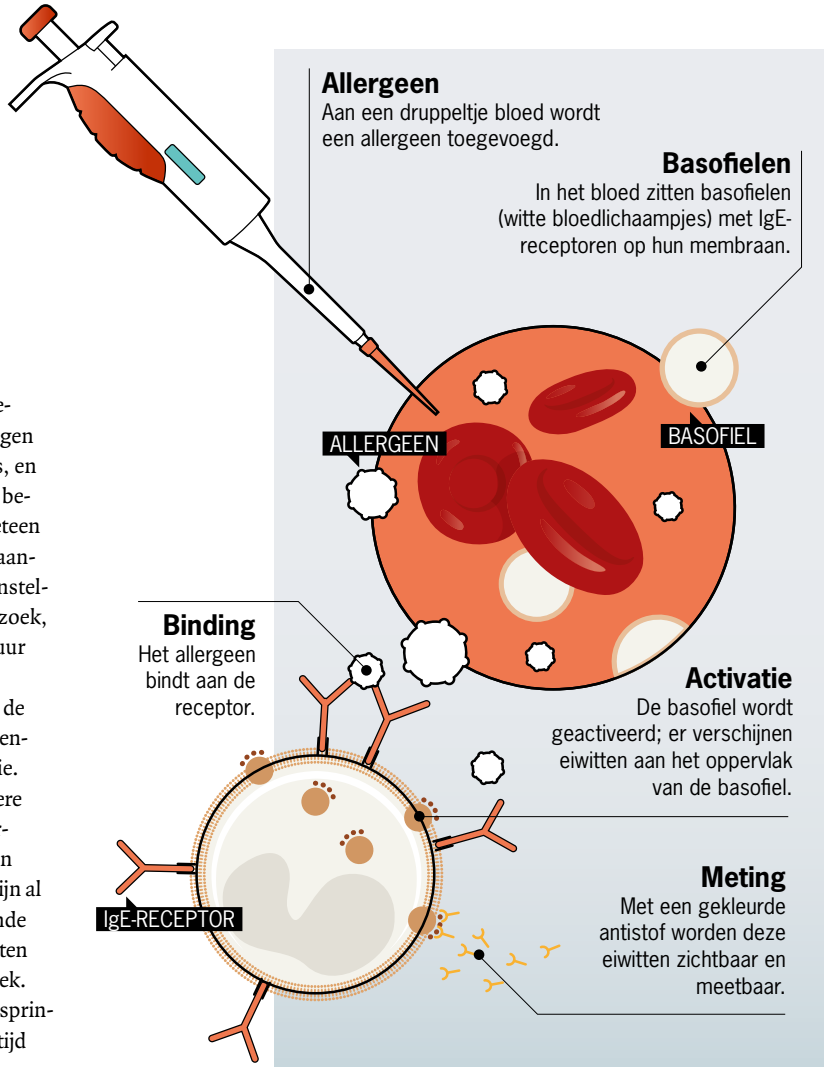
Het vaststellen van een allergie en onderzoeken wat daaraan te doen valt, is ook onderwerp van veel onderzoek in Wageningen, zegt Huub Savelkoul. Want de diagnostiek is ingewikkeld. ‘Veel kinderen vertonen een allergische reactie op tomatenketchup en krijgen dan het advies om geen tomaten meer te eten. Maar in tomatenketchup zitten, naast tomaat, honderden andere stoffen. Is het kind allergisch voor een van die stoffen, dan kan het ook last krijgen van andere voedingsmiddelen met die stof erin, dus dat zou je verder moeten ontrafelen. Vanuit Wageningen dragen wij daaraan bij.’
Of neem pinda-allergie, die kan ernstig zijn en komt veel voor, maar er zitten veel verschillende eiwitten in pinda’s, waarvan er misschien maar een de boosdoener is. Omgekeerd zijn veel mensen met voedselallergie voor combinaties van verschillende stoffen allergisch, bijvoorbeeld voor koemelk èn rundvlees of geitenmelk, of voor banaan èn latex.
‘In het Wageningse onderzoek is pinda- en notenallergie een zwaartepunt’, zegt Savelkoul. ‘Dat is wetenschappelijk gezien heel ingewikkeld. Bovendien komt het veel voor, en vaak bij kinderen. Die kun je eigenlijk alleen maar goed onderzoeken in het ziekenhuis, aan de universiteit hebben we daarvoor geen faciliteiten. Voor ons onderzoek gebruiken we bloedmonsters van allergiepatiënten. Maar we willen ook graag dichter op de patiënt zitten, om mee te helpen om lastige diagnoses rond te krijgen en te kijken of we een therapie kunnen instellen. Daarvoor zijn we een jaar of tien geleden gaan samenwerken met het Rijnstate Allergie Centrum in Arnhem.’
Janneke Ruinemans-Koerts is klinisch chemicus – een specialist laboratoriumgeneeskunde – bij ziekenhuis

Rijnstate. Zij schuift regelmatig aan bij patiëntenbesprekingen van het allergiecentrum. ‘We beraadslagen uitvoerig over of iemand nu wel of niet allergisch is, en waarvoor dan precies. Ontstaan de klachten in een bepaald seizoen, bij een bepaald voedingsmiddel, meteen na blootstelling of pas uren later? Kunnen we nog aanvullende testen doen? En kunnen we een therapie instellen? In het ziekenhuis doen we laboratoriumonderzoek, maar je hebt daar niet de mankracht en de apparatuur om wetenschappelijk onderzoek te doen.’

Daarom is Ruinemans-Koerts sinds 2021 een dag in de week verbonden aan WUR, waar zij moleculaire wetenschappen studeerde en promoveerde in de biochemie. Aan de universiteit onderzoekt zij nieuwe, specifiekere allergietesten voor pinda’s, noten en koemelk en verdiept zich ook in het achterliggende mechanisme van allergische aandoeningen. Ruinemans-Koerts: ‘Er zijn al laboratoriumtesten voor wel vierhonderd verschillende allergenen, van boompollen tot kippeneiwit. Die testen zijn heel sensitief, maar tegelijkertijd minder specifiek. Mensen die echt allergisch zijn, zullen er meteen uitspringen, maar een positieve uitslag betekent lang niet altijd dat iemand die allergie ook echt heeft. Daarom werken we hard aan betere, meer specifieke diagnostiek.’

Zo is in 2015 in Rijnstate de BAT-koemelkallergietest ingevoerd, waaraan Wageningen heeft bijgedragen. Die test kan een dure, soms risicovolle en belastende zogeheten voedselprovocatietest veelal overbodig maken. Bij de provocatietest krijgt de patiënt steeds wat meer van een bepaald voedingsmiddel te eten, om te zien of en bij welke hoeveelheid hij allergisch reageert. Bij de BAT-test wordt een voedingsmiddel in gezuiverde vorm, >

‘Bij de nieuwe BAT-test volstaat de afname van een milliliter bloed’

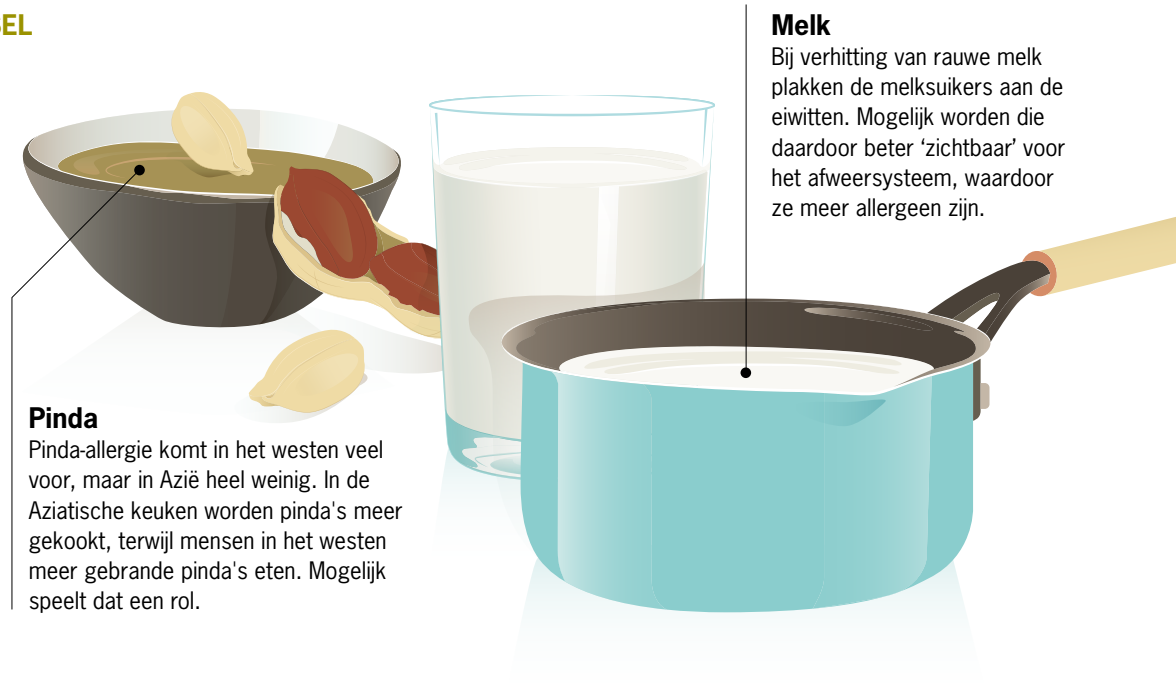


BASOFIELEN ACTIVATIE TEST

Voor een betere diagnostiek van voedselallergie hebben Rijnstate en WUR samen de Basofielen Activatie Test (BAT) verder klinisch gevalideerd. Basofielen zijn witte bloedlichaampjes die betrokken zijn bij het ontstaan van een allergische reactie. Op hun membraan hebben die receptoren, zogenoemde IgE-receptoren, waaraan diverse allergenen kunnen binden. Allergenen zijn lichaamsvreemde stoffen zoals eiwitfragmenten van pinda of stuifmeelkorrels, die een allergische reactie kunnen oproepen. Bij de BAT wordt een voedingsmiddel in gezuiverde vorm, bijvoorbeeld een beetje koemelk-eiwit, toegevoegd aan een druppel bloed van de patiënt. Een milliliter bloed is al genoeg. Als de basofielen daarin door een allergeen worden geactiveerd, zullen aan het oppervlak bepaalde eiwitten verschijnen, die met een reagens worden aangekleurd. Met een flow cytometer wordt de mate van activiteit gemeten.

BEWERKT VOEDSEL IS VAAK MEER ALLERGEEN

Sterk bewerkte voedselproducten zijn meer allergeen, onderzocht wordt hoe dat komt.



Melk

Bij verhitting van rauwe melk plakken de melksuikers aan de eiwitten. Mogelijk worden die daardoor beter 'zichtbaar' voor het afweersysteem, waardoor ze meer allergeen zijn.

Pinda

Pinda-allergie komt in het westen veel voor, maar in Azië heel weinig. In de Aziatische keuken worden pinda's meer gekookt, terwijl mensen in het westen meer gebrande pinda's eten. Mogelijk speelt dat een rol.

bijvoorbeeld een beetje koemelk-eiwit, toegevoegd aan een druppel bloed van de patiënt.
De BAT-test is betrouwbaar en veel minder belastend dan de traditionele provocatietest, zegt Ruinemans-Koerts. 'Neem bijvoorbeeld koemelkallergie. Die komt vooral voor bij kinderen jonger dan 4 jaar. Baby's met koemelkallergie kunnen ontroostbaar huilen en huiduitslag krijgen, soms gaan ze spugen of ze krijgen vochtophoping in hun gezicht. Maar zulke symptomen zijn niet echt specifiek, ze zouden ook andere oorzaken kunnen hebben. Voor een koemelkallergietest moeten ouder en kind twee dagen naar het ziekenhuis komen. Dat is belastend en duur bovendien. De ene dag krijgt het kind koemelk en de andere dag een placebo, niemand weet wat wat is. Bij de nieuwe BAT-test volstaat de afname van een milliliter bloed en dat kan ook via een vingerprik, wat zeker voor kinderen minder belastend is.' De soms heftige allergische reactie wordt nu niet meer opgeroepen in het kind, maar in het bloedmonster. Met subsidie van ZonMW/ZIN onderzoekt Rijnstate de komende vier jaar samen met 17 andere allergiecentra in Nederland of de BAT-test voor koemelkallergie landelijk kan worden ingevoerd en in het zorgpakket opgenomen.

IN DE VRIEZER BEWAREN

Tot voor kort was er voor de test vers bloed nodig, dat het lab binnen 24 uur moest testen. 'Dat kan een logistieke uitdaging zijn', aldus Ruinemans-Koerts. 'We krijgen ook wel eens monsters uit andere ziekenhuizen binnen, of van een prikpost in de regio. Tegenwoordig kunnen we de test gelukkig ook uitvoeren met diepgevroren serum van het bloed van de patiënt. Dat kunnen we jaren in de vriezer bewaren bij 80 graden onder nul. Je kunt dan later met nieuwe technieken allerlei nieuwe testen doen, zonder dat die persoon weer langs hoeft te komen om geprikt te worden. Deze methode blijkt even betrouwbaar als de BAT-test op vers bloed en het mooie is dat er zelfs nog minder bloed voor nodig is, maar 400 microliter per test. Ook kan de laborant meerdere allergenen tegelijk testen in eenzelfde bloedmonster, zodat we nu bijvoorbeeld met één bloedmonster zowel op pinda als hazelnoot kunnen testen.' 'Dit maakt de diagnostiek eenduidiger en we onderzoeken nu of deze BAT-testen ook de voedselprovocatietesten overbodig maken', vult Savelkoul aan.
'Onze werelden overlappen en versterken elkaar enorm', vindt Ruinemans-Koerts. 'Ons ziekenhuislaboratorium is vooral toegerust om de kliniek te bedienen, wij ontwikkelen zelf geen nieuwe meettechnieken maar we kunnen wel bestaande technieken klinisch valideren en toepasbaar maken, omdat Rijnstate beschikt – als patiënten daar toestemming voor geven – over goed gekarakteriseerde bloedmonsters van patiënten bij wie de allergie al met een provocatietest is vastgesteld en van wie het type klachten en eventuele allergieën tegen andere stoffen ook bekend zijn. In Wageningen gebruiken we deze bloedmonsters voor nader fundamenteel onderzoek naar nieuwe testen en voor onderzoek naar de mechanismen van het ontstaan van allergieën.'
Savelkoul: 'We zijn bijvoorbeeld een samenwerking aangegaan met de leerstoelgroep Organische Chemie van hoogleraar Han Zuilhof. Die heeft in zijn groep unieke technologie ontwikkeld om op nanoschaal 'anti-

> ‘Het idee wint terrein dat je aan allergenen moet worden blootgesteld om eraan te wennen’

fouling’-oppervlakken te maken; dat zijn oppervlakken waaraan niets blijft plakken behalve wat we er zelf op hebben gezet. Deze oppervlakken kunnen heel specifiek eiwit binden. Deze gebruiken we nu om snellere en gevoeligere diagnostische testen te ontwikkelen, die minieme hoeveelheden bloed vereisen. Daarnaast werken we samen aan synthetische peptiden uit allergenen die we kunnen inzetten voor zeer specifieke diagnostiek, maar die we bijvoorbeeld ook testen voor een veilige toepassing van immunotherapie, met minder bijwerkingen voor de patiënt.’

IMMUUNSYSTEEM TRAINEN

Immunotherapie wordt soms al toegepast bij hooikoorts en allergie tegen huisstofmijt. De patiënt krijgt een kleine hoeveelheid allergeen toegediend via prikjes in de huid of via tabletten. ‘Geleidelijk zal het immuunsysteem dan steeds minder reageren en de allergieklachten zullen langzamerhand verdwijnen’, vertelt Joost van Neerven. ‘Maar voor voedselallergie staan zulke behandelingen nog in de kinderschoenen.’ Er liggen nog veel vragen. Voor welke soorten patiënten is zo’n therapie het meest geschikt, op welke leeftijd, en met welke technieken ga je dat monitoren? Hoe voorspel je al in een vroeg stadium of het gaat werken? En waarom werkt het bij de een wel en bij de ander niet?

Recente studies laten ook zien dat de vroege introductie van voedselallergenen in het dieet van heel jonge kinderen, lijkt te beschermen tegen de ontwikkeling van voedselallergie. Van Neerven: ‘Als je nooit een voedselallergie wilt krijgen, moet je niet eten. Maar volgens recente studies is vroege blootstelling aan allerlei voedselallergenen in kinderen jonger dan een jaar juist belangrijk om te voorkomen dat zij voedselallergie ontwikkelen. Dan zou het immuunsysteem in de darmen beter leren om niet te reageren. Al te vroege blootstelling is ook weer riskant, maar volgens de jongste richtlijnen zouden baby’s van drie maanden tot een jaar kleine hapjes van allerlei soorten voedsel moeten proberen om hun immuunsysteem te trainen.’

Noord-Amerikaanse indianen kweken orale tolerantie tegen de *poison ivy*, een klimplant die ernstige allergische huidreacties oproept, door op de bladeren van deze plant te kauwen. Van Neerven: ‘Twintig jaar geleden was de consensus dat een allergisch persoon de producten waarvoor hij allergisch was zoveel mogelijk moest vermijden; inmiddels wint het idee terrein dat je misschien toch aan sporen van allergenen moet worden blootgesteld om eraan te wennen.’

RAUWE MELK

Bekend is ook dat kinderen die op een boerderij opgroeien, doorgaans minder astma en andere luchtwegallergieën ontwikkelen dan stadskinderen. Dat werd geweten aan het vroege contact met dieren, stallen, mest en de bodem tijdens het buitenspelen. Hierdoor krijgt het immuunsysteem veel prikkels. Maar ook de rauwe melk die boerderijkinderen drinken, blijkt geassocieerd te zijn met het minder vaak ontwikkelen van astma en hooikoorts. Van Neerven: ‘Dit is vooral geconstateerd op kleine boerderijtjes in Zuid-Duitsland en Oostenrijk. Een epidemiologisch onderzoek is geen voedingsproef, en wij mogen geen gecontroleerde studies doen waarbij we proefpersonen in het lab rauwe melk laten drinken, maar het effect is door meer dan tien grote epidemiologische veldstudies bevestigd.’ Het effect treedt mogelijk al op tijdens de zwangerschap, aangezien ook zwangere boerinnen rauwe melk drinken, en vervolgens in de eerste twee levensjaren.

Wat het geheim van rauwe melk is wordt onderzocht. Vast staat dat menselijke moedermelk, naast de gebruikelijke melksuikers, eiwitten en vetten zo’n tweehonderd componenten bevat die – in minuscule hoeveelheden – een gunstig effect hebben op de ontwikkeling van het immuunsysteem van het kind. Van Neerven: ‘We vermoeden dat soortgelijke componenten ook aanwezig zijn in koemelk, om het kalf te beschermen. We hebben een aantal van deze melkcomponenten bestudeerd en deze zijn werkzaam op cellen van het humane immuunsysteem. Maar mogelijk gaat hun heilzame werking door verhitting van de melk verloren. In Nederland is het op hygiënische gronden verboden om rauwe melk voor consumptie te verkopen. Melk moet op tenminste 72 graden worden gepasteuriseerd. Maar mogelijk liggen hier aanknopingspunten om de flesvoeding voor baby’s die geen borstvoeding krijgen te verbeteren.’ ■

www.wur.nl/allergieonderzoek