

PANDA-STUDIE: ONDERZOEKT OF PROBIOTICA ALLERGIE KUNNEN VOORKOMEN

In de PANDA-studie (Probiotics AND Allergy) krijgen zwangeren en pasgeborenen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van allergieën probiotica om deze ziekten te voorkomen of om de klachten van deze ziekten te reduceren. De resultaten over de eerste drie maanden zijn hoopgevend.

In de afgelopen twintig tot dertig jaar komen astma en allergieën steeds vaker voor in westerse landen. In Nederland betekent dit dat één op de drie kinderen tot de leeftijd van 18 jaar in meer of mindere mate klachten krijgt die passen bij astma of allergieën (bijvoorbeeld voedselallergie, hooikoorts). Met name kinderen van wie de moeder astma of allergie heeft en kinderen uit gezinnen met een vader plus een ouder kind met deze klachten, hebben een verhoogd risico (30-70%) om ook klachten van astma of allergieën te ontwikkelen. “Bij 85 procent van de kinderen hebben de ouders ook een vorm van allergie.” Aan het woord is dr. Hoekstra, kinderallergoloog. “Met dat gegeven willen we iets doen. Wij, medici, willen kunnen voorspellen wie er waarschijnlijk wel en wie er waarschijnlijk geen allergie ontwikkelt. Het onderzoek is in het algemeen op drie gebieden gericht: de preventie van allergieën en astma, het vroeg identificeren van kinderen met een verhoogd risico op het ontwikkelen van deze ziektebeelden en voedselallergie en op de behandeling. Door het toedienen van probiotica kan het afweersysteem in de darmen anders gaan reageren. Probiotische bacteriën kunnen het immuunsysteem mogelijk ‘corrigeren’, dat is inmiddels al uit diverse onderzoeken gebleken.”

Dr. M.O. Hoekstra is kinderarts-allergoloog in het Wilhelmina Kinderziekenhuis in Utrecht en geeft leiding aan het Centrum voor Kinderallergologie, waar ook wetenschappelijk onderzoek wordt verricht.



Foto St. Folia Orthica

Dr. Maarten Hoekstra: “Uit de eerste resultaten van het PANDA-onderzoek blijkt dat bij allergische kinderen die probiotica krijgen minder vaak eczeem optreedt.”

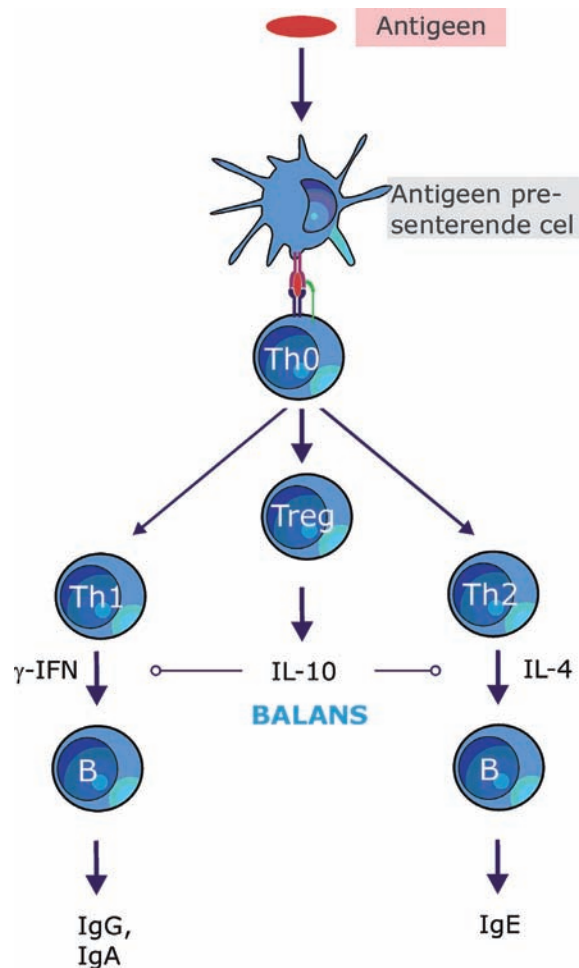
Hoe probiotica precies op het immuunsysteem inwerken is nog niet bekend. Dr. Hoekstra licht dit toe: “Waarschijnlijk hebben probiotica invloed op de antigeenpre presenterende cellen (figuur 1). De bacteriën maken contact met deze cellen die op hun beurt de T-lymfocyten kunnen beïnvloeden in de richting van een gunstige balans tussen de twee typen T-cellen, om zo de kans op allergie te verkleinen (Isolauri e.a., 2001). Dit is het meest voor de hand liggende mechanisme, maar met de PANDA-studie proberen we hier meer over aan de weet te komen.”

De Gezondheidsraad waarschuwt in het recente advies *Voedselallergie* voor de onveiligheid van probiotica bij jonge kinderen (Gezondheidsraad, 2007). “Zeer uitgebreid onderzoek onder kinderen met maag-darminfecties toont aan dat er vrijwel geen gevaar bestaat dat bacteriën in de bloedbaan terecht komen en sepsis veroorzaken”, reageert Hoekstra. “Dat komt alleen voor bij kinderen met een zeldzame aangeboren stoornis in het immuunsysteem, met een prevalentie van één op de honderdduizend tot één op de miljoen kinderen. Dat is geen reden om geen probiotica toe te dienen.”

PANDA-STUDIE

In het Wilhelmina Kinderziekenhuis in Utrecht loopt momenteel de PANDA-studie (Probiotics AND Allergy). Het doel van het onderzoek is de ontwikkeling van astma en allergieën bij kinderen met een verhoogd risico voorkomen of verminderen. Het onderzoek is in 2004 gestart. Dr. Hoekstra: “De eerste stap vond plaats in het laboratorium, waar witte bloedcellen van kinderen met een hoog risico op het ontwikkelen van allergieën zijn blootgesteld aan dertien verschillende probioticastammen (Niers e.a., 2005). Deze stammen zijn geselecteerd op het overleven van het maagzuur en het hechtingsvermogen aan het darmepitheel. Drie stammen (*Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium infantis* en *Lactococcus lactis*) bleken in het laboratorium de capaciteit te hebben om de productie van cytokinen door Th2-cellen te onderdrukken en het IL-10 te stimuleren, het cytokine dat geproduceerd wordt door regulatoire T-cellen. Deze bacteriën zouden de immunoreactie als het ware kunnen omkeren in een tolerante status. Zij vormen het preparaat dat wordt gebruikt in de PANDA-studie.”

Aan het onderzoek nemen 160 moeders met hun kinderen deel. De moeders krijgen zes tot acht weken vóór de bevalling het probioticapreparaat. Na de bevalling krijgt het kind borstvoeding of flesvoeding en gedurende een jaar de probiotica of een placebo toegediend. Zij krijgen de probiotica eenmaal per dag, opgelost in een beetje water of melk. De kinderen van wie de moeder probiotica krijgt, krijgen dat zelf ook, en als de moeder een placebo krijgt, krijgt het kind dat ook. De twee groepen worden met elkaar vergeleken om te onderzoeken of de kinderen die probiotica hebben gekregen inderdaad geen of minder klachten van astma of allergie krijgen dan de kinderen die geen probiotica hebben gehad. De kinderen worden op de leeftijd van 3 maanden, 1 jaar en 2 jaar onderzocht en tot de leeftijd van 4 jaar (en mogelijk nog langer) gevolgd. De resultaten over de eerste drie maanden zijn inmiddels bekend en zijn op een internationaal congres gepresenteerd. “De resultaten op basis van een tussenanalyse op de leeftijd van 3 maanden zijn hoopgevend”, vertelt Hoekstra. “Bij de kinderen in de probioticagroep is veel minder vaak eczeem geconstateerd, bijna de helft minder dan in de



Figuur 1. Wanneer antigenen het lichaam binnenkomen (bijvoorbeeld via de darm) worden ze opgenomen door antigeen presenterende cellen. Dendritische cellen zijn heel efficiënte antigeen presenterende cellen, die fragmenten van het antigeen letterlijk zichtbaar maken voor T-helper lymfocyten. De T-helper lymfocyt (die Th0 wordt genoemd als hij nog in rust is) wordt hierdoor geactiveerd en kan dan uitrijpen tot Th1 cel, tot Th2 cel of tot regulatoire T-cel.

De richting waarin de T-helper lymfocyt uitrijpt, wordt bepaald door de antigeen presenterende cel. Uitgerijpte T-helper lymfocyten produceren cytokinen en dit zijn groeifactoren voor cellen van het immuunsysteem. Zo produceren Th1 cellen het cytokine γ -interferon. Een van de functies van γ -interferon is het helpen van B lymfocyten in de productie van antilichamen, en dan met name van IgA antilichamen. Th2 cellen maken vooral het cytokine interleukine 4 (IL-4) en IL-4 helpt B lymfocyten in de productie van IgE antilichamen.

Bij allergische ziekten is er een verkeerde balans in dit systeem, waarbij er te veel Th2 activatie plaatsvindt, te veel IL-4 wordt gevormd en daardoor te veel IgE. De balans moet in stand worden gehouden door speciale T-lymfocyten, de regulatoire T-cellen. Dat doen ze onder andere via een ander cytokine, interleukine 10 (niet in de figuur aangeven). Bij patiënten met allergische ziekten zijn er te weinig regulatoire T-cellen en dat is waarschijnlijk de reden dat er te veel Th2 activatie kan plaatsvinden. Probiotica gaan een interactie aan met antigeen presenterende cellen en zorgen ervoor dat meer en betere regulatoire T-cellen uitrijpen. Daardoor wordt de balans hersteld en zal de overmatige Th2 activatie worden voorkomen.

(bron: dr. G. Rijkers)

Probiotica en allergie

- Primaire preventie: toepassen van probiotica bij hoog risico kinderen, hiermee worden kinderen bedoeld (nog) zonder sensibilisatie en/of ziekte, met als doel het voorkomen van sensibilisatie en ziekte.
- Secundaire preventie: toepassen van probiotica bij kinderen met sensibilisatie maar (nog) geen ziekte, met als doel het voorkomen van klachten.
- Tertiaire preventie: toepassen van probiotica bij kinderen met sensibilisatie en ziekte, met als doel het behandelen van de ziekte of verergering van de klachten te voorkomen.

Probiotica lijken zowel klinische als immunologische gunstige effecten te hebben op primaire en mogelijk ook op tertiaire preventie van allergische aandoeningen. Herhaling van deze onderzoeken zijn nodig om de huidige onderzoeksresultaten te bevestigen.

(Bron: Niers Et Hoekstra, 2003.)

controlegroep. Het moet nog blijken of dit effect op de langere termijn aanhoudt.”

“Eén onderzoek is geen onderzoek”, stelt Hoekstra. “Ons onderzoek moet elders nog een keer op dezelfde wijze gedaan worden om de uitkomsten te kunnen vergelijken. Vergelijkbare studies met andere probioticastammen zijn al gedaan en wijzen in dezelfde richting. Nu moeten we de langetermijneffecten gaan meten. Op dit moment is het nog te vroeg om adviezen voor de praktijk te geven, maar ons probioticapreparaat is veelbelovend.”

BEHANDELING

In Utrecht zijn al plannen voor vervolgonderzoeken op het gebied van de behandeling van ziekten met probiotica. “Effecten op het immuunsysteem kunnen mogelijk worden doorgetrokken naar andere inflammatoire ziekten”, zegt Hoekstra. “Daarom is ons volgende onderzoek

gericht op kinderen met colitis ulcerosa (verhoogd Th2), kinderen met jeugdreuma (verhoogd Th1), kinderen met diabetes mellitus type 1 (verhoogd Th1) en kinderen met eczeem (verhoogd Th2). Wij proberen op drie vragen antwoord te krijgen: Is er bij kinderen met de genoemde ziektes sprake van een stoornis in de regulatoire T-cellen en welk mechanisme is hiervoor verantwoordelijk? Kunnen we dat mechanisme met behulp van probiotica corrigeren? En leidt dit tot minder ziekten of tot minder ernstige ziekten? Over drie jaar hopen we hier meer over te kunnen zeggen.

Voorlopig richten we ons op de resultaten van de PANDA-studie om te zien of de positieve effecten van probiotica op allergie ook op de lange termijn aanhouden.”

Majorie Former

LITERATUUR

- Niers LEM, Hoekstra MO. Probiotica en allergie: huidige inzichten, vragen en toekomstperspectieven. *Ned Tijdschr Allergie* 2003; 4: 155-159.
- Niers LEM, e.a. Identification of strong interleukin-10 inducing lactic acid bacteria which down-regulate T helper type 2 cytokines. *Clin Exp Allergy* 2005; 35: 1481-1489.
- Erikson KL, Hubbard NE. Probiotic immunomodulation in health and disease. *J Nutri* 2000; 130 (2S suppl): 403-409.
- Isolauri E, e.a. Probiotics effects on immunity. *Am J Clin Nutri* 2001; 73 (2 Suppl): 444-450.
- Kalliomäki M, e.a. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2001; 357: 1076-1079.
- Kalliomäki M, e.a. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2003; 361: 1869-1871.
- Gezondheidsraad. *Voedselallergie*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; publicatienr. 2007/07.

Internet

www.pandastudie.nl website over de PANDA-studie

De praktijk



“Probiotica lijken een steeds belangrijker rol binnen de volksgezondheid te spelen”. Aan het woord is Helga Merkun-Wieland, diëtist van het ErasmusMC in Rotterdam. “Als hulpverleners willen wij bij een steeds grotere groep kinderen de allergische activiteit onder controle krijgen. Met name bij kinderen richten wij ons op het voorkomen van een allergie of het uitstellen daarvan.”

“Deskundigen zijn het er over eens, dat direct na de geboorte begonnen moet worden met preventieve maatregelen. Vanaf de geboorte wordt het lichaam immers blootgesteld aan allerlei allergenen. Ook werkt het afweersysteem op dat moment nog niet optimaal, waardoor de kans op het krijgen van een allergie groter is in het eerste halfjaar dan op latere leeftijd. Maar er zijn nog veel vragen. Zo is nog niet bewezen welke probiotica het beste werken en hoeveel nodig is voor het beste resultaat. Ook het ideale tijdstip van inname is nog onduidelijk. Moeten we bijvoorbeeld al tijdens de zwangerschap beginnen met het innemen van probiotica? En hebben de preventieve maatregelen niet alleen een uitstellend effect?”

“Helaas is een erfelijke aanleg niet te voorkomen. Ik denk dat het belangrijk is om elk kind met een verhoogd risico en klachten (ook voor de leeftijd van 1 jaar) te testen op (voedsel-)allergieën en de behandeling hierop af te stemmen. De onderzoeken zijn veelbelovend. De meeste onderzoekers zijn het er over eens dat er inderdaad gunstige effecten zijn. Ik ben van mening dat er nog veel (meer) onderzoek op dit gebied nodig is.”