

# Probiotica versus allergie

## Goedaardige organismen als tegengif bij al te hygiënische leefstijl

Door: Willem Koert

**In de jaren zestig had tien procent van de Nederlanders antilichamen in het bloed die wezen op een allergie of een gevoeligheid daarvoor. Nu, een halve eeuw later, is dat opgelopen tot vijftig procent. Dat betekent niet dat de helft van de Nederlanders allergisch is en ook niet dat de helft van de bevolking allergisch zal worden. Het betekent echter wel dat het aantal Nederlanders met een allergie snel toeneemt. Onderzoekers hopen dat toediening van goedaardige bacteriën de opmars van allergieën kan indammen.**

In praktisch alle ontwikkelde landen rapporteren wetenschappers een toename van het aantal mensen met een allergie, vooral bij kinderen. Veel onderzoekers menen dat die toename is begonnen in de jaren zestig en zeventig, en zich heeft versneld in de jaren tachtig en negentig. Er zijn echter ook aanwijzingen dat de stijging van het aantal mensen met een allergie in ontwikkelde samenlevingen al vlak na de eerste wereldoorlog is begonnen.<sup>1</sup>

Als we ons beperken tot voedselallergie, dan heeft op dit moment minstens twee procent van de Nederlandse volwassenen een allergie voor één of meer stoffen in de voeding. Bij de kinderen is dat al bijna tien procent.

### Te veel hygiëne

De meeste wetenschappers vermoeden dat we de oorzaak van de 'allergie-explosie' moeten zoeken in de modern hygiënische manier van leven. De meeste mensen in ontwikkelde landen groeien op in relatief kleine gezinnen en komen dus via familieleden minder vaak in contact met ziektekiemen dan pakweg honderd jaar geleden. In hun leefomgeving en voedsel komen micro-organismen weinig meer voor.

Op zich is die hygiëne een goede zaak. Demografen schrijven de groei van de gemiddelde levensverwachting in de negentiende en de vroeg twintigste eeuw vooral toe aan de verbeterde hygiëne. Een keerzijde van die ontwikkeling is, volgens de aanhangers van de hygiënehypothese tenminste, dat mensen minder vaak in contact komen met parasieten en bacteriën dan optimaal is voor hun immuunsysteem. Het immuunsysteem, dat is geëvolueerd om onafgebroken pathogenen te bestrijden, ontwikkelt als gevolg van die inactiviteit een gevoeligheid voor onschadelijke verbindingen die mensen binnenkrijgen via de huid, de lucht of de voeding.

De onderbouwing van de hygiënehypothese komt onder meer uit de epidemiologie. Studies hebben inmiddels aangetoond dat kinderen die opgroeien op een boerderij en via dieren en mest veelvuldig met micro-organismen in aanraking komen, vijftig procent minder kans hebben op het ontwikkelen van een allergie, dan kinderen die in een meer steriele omgeving opgroeien.<sup>2</sup>

Intensief contact met andere kinderen, inclusief de ziektekiemen die zij bij zich dragen, beschermt ook tegen allergie. Om die reden krijgen kinderen die in hun eerste twee levensjaren op kinderdagverblijven komen minder vaak eczeem dan kinderen die daar niet komen.<sup>3</sup>

Hetzelfde geldt voor besmetting met parasieten. Besmetting op jonge leeftijd met de zweepworm *Trichuris trichiura* – dikwijls als gevolg van spelen in een zandbak waar huisdieren hun ontlasting hebben achtergelaten – reduceert op latere leeftijd het risico op een allergie.<sup>4</sup>

### Medicijnen tegen allergie

Onder laboratoriumomstandigheden kunnen onderzoekers proefdieren tegen vrijwel elk eiwit allergisch maken. Als ze de huid, longen of darmen van hun proefdieren lang genoeg blootstellen aan een eiwit in voldoende concentraties, is een allergie voor dat eiwit bijna onvermijdelijk. Het immuunsysteem van het proefdier gaat het eiwit herkennen als een indringer waartegen het moet optreden. In de praktijk kunnen mensen allergisch worden voor slechts één procent van de eiwitten. Omdat dat er nog steeds duizenden zijn, betekent dit dat mensen allergisch kunnen worden voor bijna elk voedingsmiddel of elke natuurlijke stof. Er zijn zelfs gevallen bekend van vrouwen die allergisch reageren op mannelijk zaad.

Enmaal allergisch geworden kunnen patiënten het contact met de eiwitten waarvoor ze allergisch zijn geworden beter vermijden. Dat is het zeker het geval bij allergie voor eiwitten in pinda's of noten, die een anafylactische en soms dodelijke shock kunnen veroorzaken. Als vermijden van allergenen geen optie is, zijn er medicijnen die allergische symptomen bestrijden, zoals antihistamines en corticosteroiden.

Academische ziekenhuizen werken daarnaast aan therapieën waarin artsen allergiepatiënten gecontroleerd weer in contact brengen met allergenen, en door ‘tolerantie-inductie’ het immuunsysteem willen afleren om allergisch te reageren. Enkele universiteiten experimenteren zelfs op volwassen mensen met astma of hooikoorts met eitjes van zweepworm of larven van mijnworm. De onderzoekers hopen dat door de besmetting het immuunsysteem zich niet langer richt op huismijten of pollen, maar op de parasieten. Een recente overzichtstudie naar het effect van deze behandeling op mensen met hooikoorts concludeerde dat in deze groep de besmetting met parasieten in ieder geval geen effect sorteert.<sup>5</sup>

## Probiotica tegen allergie

Ook buiten de medische wetenschap werken onderzoekers aan methoden die de ‘allergie-explosie’ moeten indammen. Eén van die methoden is het toedienen van goedaardige bacteriën of probiotica in supplementen of *functional foods*. Het idee dat probiotica bij zeer jonge kinderen allergie kunnen helpen voorkomen of bij volwassenen bestaande allergieën kunnen verzachten, is ontstaan toen microbiologen ontdekten dat mensen met een allergie een afwijkende darmflora hebben. Kinderen met een allergie hebben bijvoorbeeld verhoudingsgewijs meer van de bacterie *Clostridium difficile* in hun darmen. *C. difficile* veroorzaakt geen problemen als hij in geringe aantallen aanwezig is, maar kan bij overgroei darmproblemen veroorzaken.

Kinderen met een allergie hebben bovendien meer bifidobacteriën in hun darmen die ontstekingsbevorderende cytokines afgeven, en juist minder bifidobacteriën die ontstekingsremmende cytokines aanmaken.

## Jonge kinderen

Wetenschappers gaan ervan uit dat veel allergieën in de eerste levensjaren van een kind ontstaan. Bij het ongeboren

kind staat het immuunsysteem bij wijze van spreken nog in de slaapstand. De immuuncellen die na de geboorte pathogenen moeten bestrijden, zijn nog niet actief. De kans op afstoting als reactie op de aanwezigheid van lichaamsvreemd materiaal uit het lichaam van de moeder is daardoor in het ongeboren kind klein. Na de geboorte duurt het nog geruime tijd voordat het immuunsysteem volledig actief wordt – en in die tijdspanne is waarschijnlijk de kans groter dat het immuunsysteem zich richt op ongevaarlijke stoffen, en daarvoor een allergie ontwikkelt.

Er zijn inmiddels tientallen studies verschenen waarin onderzoekers door toediening van probiotica aan zuigelingen het ontstaan van allergieën proberen te voorkomen, of de ernst van allergische aandoeningen proberen te verminderen.

- Volgens een recent verschenen metastudie naar eczeem, afkomstig van onderzoekers van de University of California, Davis, zijn vooral de trials met het gepatenteerde *Lactobacillus rhamnosus* GG succesvol verlopen.<sup>6</sup> De meeste kans van slagen had toediening aan zowel de moeders tijdens de zwangerschap, als aan de kinderen na de geboorte.

Het is microbiologen niet duidelijk op welke manier de toediening van probiotica aan zwangere vrouwen gunstig kan zijn voor hun kinderen. Het is uitgesloten dat de bacteriën in het darmkanaal van hun kinderen terechtkomen, maar toch veranderen de aan de moeder toegediende probiotica de darmflora van hun kinderen in positieve zin. In een experiment waarin zwangere vrouwen de probiotische bacterie *L. rhamnosus* GG gebruikten vonden onderzoekers in de ontlasting van hun kinderen hogere concentraties van de goedaardige bacterie *Bifidobacterium longum*.<sup>7</sup> De aanwezigheid van die bacterie vermindert waarschijnlijk de kans op allergie.

- Een voorbeeld van een studie waarin zowel zwangere vrouwen als hun pasgeboren kinderen probiotica kregen is het grootschalige, door de Noorse overheid betaalde

onderzoek dat binnenkort zal verschijnen in de Journal of Allergy and Clinical Immunology. Meer dan veertigduizend kinderen werkten eraan mee. In dat onderzoek zagen onderzoekers dat jonge kinderen van anderhalf jaar die melk of yoghurt met probiotica gebruikten dertien procent minder kans hadden op allergische reacties in hun neus en keel. Hadden ook hun moeders probiotica gebruikt, dan was het beschermende effect twintig procent.

## Significant, maar klein

Dat toediening van probiotica aan zwangere vrouwen en hun jonge kinderen de kans op allergie vermindert, staat inmiddels buiten discussie. Meerdere metastudies hebben het onomstotelijk aangetoond. In één van die metastudies analyseerden Amerikaanse onderzoekers twee dozijn trials waarin moeders en kinderen een maand tot een jaar lang dagelijks probiotica kregen.<sup>8</sup>

“We kunnen nu met zekerheid zeggen dat probiotica beschermen tegen allergie, maar we zijn nog niet zo ver dat we het grote publiek kunnen gaan vertellen dat ze probiotica moeten gaan gebruiken”, vertelde onderzoeksleider Erick Forno van het Children’s Hospital of Pittsburgh op 22 augustus 2013 aan persbureau Reuters. Forno vermoedt dat probiotica op een ongevaarlijke manier het immuunsysteem van pasgeboren kinderen kunnen leren zich op ziektekiemen te richten, en niet op ongevaarlijke eiwitten in kleine deeltjes in de lucht of voedingsmiddelen. “We hopen dat onze studie een einde maakt aan de discussie of probiotica beschermen tegen allergie, en dat wetenschappers zich in plaats daarvan gaan bezighouden met de vraag hoe we probiotica op de beste manier kunnen inzetten”, aldus Forno.

Forno’s metastudie liet echter ook zien dat het beschermende effect van probiotica klein is. Door consumptie van de goedaardige bacteriën verminderde de kans dat het

immuunsysteem van het kind ging reageren op allergenen in bijvoorbeeld pinda's en pollen met twaalf procent. Dat is niet veel. Ter vergelijking: de kans dat kinderen eczeem krijgen, vermindert volgens epidemiologische studies met vijftig procent als ze opgroeien met een hond.<sup>9</sup> Italiaanse onderzoekers, die alle studies over de beschermende werking van huisdieren verzamelden en nogmaals analyseerden, vermoeden dat kinderen via een hond in contact komen met micro-organismen die de ontwikkeling van hun immuunsysteem op een evenwichtige manier stimuleren.

### Versterkte werking

Microbiologen en allergologen hopen dat ze de werkzaamheid van probiotica kunnen versterken. Er zijn bijvoorbeeld aanwijzingen dat de vetzuren als gamma-linolzuur of omega-3-vetzuren de effectiviteit van probiotica vergroten.<sup>6</sup> Er zijn bovendien studies waarin de beschermende werking van probiotica toeneemt naarmate het gebruik ervan langer duurt.<sup>10</sup> Finse onderzoekers hebben een dergelijke cumulatieve werking bijvoorbeeld aangetoond in een onderzoek waarin het probioticum *L. rhamnosus* GG in kinderen de kans op eczeem meer vermindert naarmate de toediening langer duurt.

- Behalve dat probiotica de kans op allergie verminderen, lijken ze ook enige hulp te kunnen bieden bij bestaande allergieën. In volwassen hooikoortspatiënten zwakt *Lactobacillus casei* Shirota, het probioticum in Yakultproducten, allergische reacties af.<sup>11</sup> De bacterie kan de hooikoorts niet genezen, wel de klachten verminderen.<sup>12</sup>
- Onderzoekers van Nestlé boekten hoopgevende resultaten met een trial, waarin ze het probioticum *Bifidobacterium lactis* NCC2818 toedienden aan volwassen hooikoortspatiënten.<sup>13</sup> Na vier weken was er een trend zichtbaar, na acht weken was er sprake van een significante verlichting van de klachten. De onderzoekers

hebben in hun publicatie laten doorschemeren, dat ze van plan zijn trials op te zetten die langer duren dan acht weken. Ze vermoeden dat bij langdurig gebruik het positieve effect van het probioticum sterker wordt.

- Enkele studies met jonge kinderen laten op het punt van het verliezen van allergieën betere resultaten zien. In één van die studies gaven onderzoekers van de Pediatrics, University of Naples 'Federico II' aan zuigelingen met een koemelkallergie gedurende zes maanden een hypoallergene formule met gehydrolyseerde eiwitten.<sup>14</sup> De helft van de kinderen kreeg daarbij ook *Lactobacillus* GG. Bij de kinderen die alleen een hypoallergene formule kregen, was de allergie bij ongeveer de helft verdwenen; bij de kinderen die ook het probioticum hadden gebruikt was dat tachtig procent.

### Gesponsord onderzoek

Voor zover wetenschappers op dit moment kunnen vaststellen, heeft toediening van probiotica, wat allergie betreft, dus een statistisch significant maar klein positief gezondheidseffect. Daarbij moeten we wel aantekenen dat veel studies naar de wisselwerking tussen probiotica en allergie zijn gesponsord door bedrijven die zelf producten met probiotica verkopen. Analyses hebben aangetoond dat gesponsord onderzoek vaak positief uitvalt voor een product dat de sponsor verkoopt.<sup>15</sup> Hoewel het onterecht is om gesponsord onderzoek per definitie af te serveren, is het wel goed om te beseffen dat een overmaat aan gesponsord onderzoek leidt tot vertekening.

### Mogelijke vertekening

We weten bijvoorbeeld weinig over de negatieve effecten van probiotica op allergie. Hoewel we kunnen aannemen dat veelgebruikte en grondig bestudeerde probiotica als LGG en *Lactobacillus casei* Shirota veilig zijn, is het mogelijk dat er probiotica circuleren met een averechtse

werking. Deense en Australische onderzoekers publiceerden in 2012 bijvoorbeeld een studie waarin kinderen die na hun geboorte zes maanden achtereen de bacterie *Lactobacillus acidophilus* LAFTI L10/LAVRI-A1 hadden gekregen op latere leeftijd iets vaker eczeem kregen dan kinderen die niet waren blootgesteld aan probiotica.<sup>16</sup> "Vervolgonderzoek moet uitwijzen welke bacteriestammen we kunnen gebruiken, en welke niet", zei onderzoeker Suzanne Meldrum op 12 oktober 2012 in een persbericht van de University of Western Australia in een persbericht.

Een andere vertekening in ons beeld is, dat we weliswaar steeds meer weten over gepatenteerde bacteriën die grote bedrijven in hun producten stoppen, maar nog bijna niets over de beschermende werking van de organismen die in alledaagse en goedkopere voedingsmiddelen zoals yoghurt, zuurkool, kimchi en kefir zitten. In Japan hebben epidemiologen ontdekt dat dergelijke alledaagse producten beschermen tegen allergie.<sup>17</sup> Ook enkele Aziatische dierstudies wijzen in die richting.<sup>18</sup>

Het is niet onmogelijk dat onderzoekers over vijftig jaar zullen concluderen dat alledaagse gefermenteerde producten evenveel bescherming bieden tegen allergie als de prijzige probiotica van de grote voedingsconcerns. <

### Referenties

1. Isolauri E e.a. The allergy epidemic extends beyond the past few decades. *Clin Exp Allergy*. 2004 Jul;34(7):1007-10.
2. Von Mutius E e.a. Living on a farm: impact on asthma induction and clinical course. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2008 Aug;28(3):631-47.
3. Cramer C e.a. Association between attendance of day care centres and increased prevalence of eczema in the German birth cohort study LISaplus. *Allergy*. 2011 Jan;66(1):68-75.



4. Cooper PJ. Interactions between helminth parasites and allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2009 Feb;9(1):29-37.
5. Croft AM e.a. Helminth therapy (worms) for allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Apr 18;4:CD009238.
6. Foolad N e.a. Effect of nutrient supplementation on atopic dermatitis in children: a systematic review of probiotics, prebiotics, formula, and fatty acids. *JAMA Dermatol*. 2013 Mar;149(3):350-5.
7. Lahtinen SJ e.a. Prenatal probiotic administration can influence Bifidobacterium microbiota development in infants at high risk of allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Feb;123(2):499-501.
8. Elazab N e.a. Probiotic Administration in Early Life, Atopy, and Asthma: A Meta-analysis of Clinical Trials. *Pediatrics*. 2013 Sep;132(3):e666-76.
9. Pelucchi C e.a. Pet exposure and risk of atopic dermatitis at the pediatric age: A meta-analysis of birth cohort studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Sep;132(3):616-622.
10. Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Isolauri E. Probiotics during the first 7 years of life: a cumulative risk reduction of eczema in a randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1019-21.
11. Ivory K e.a. Oral delivery of Lactobacillus casei Shirota modifies allergen-induced immune responses in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2008 Aug;38(8):1282-9.
12. Tamura M e.a. Effects of probiotics on allergic rhinitis induced by Japanese cedar pollen: randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Int Arch Allergy Immunol*. 2007;143(1):75-82.
13. Singh A e.a. Immune-modulatory effect of probiotic Bifidobacterium lactis NCC2818 in individuals suffering from seasonal allergic rhinitis to grass pollen: an exploratory, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Clin Nutr*. 2013 Feb;67(2):161-7.
14. Berni Canani R e.a. Effect of Lactobacillus GG on tolerance acquisition in infants with cow's milk allergy: a randomized trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Feb;129(2):580-2.
15. Lesser L e.a. Relationship between funding source and conclusion among nutrition-related scientific articles. *PLoS Med*. 2007 Jan;4(1):e5.
16. Jensen MP e.a. Early probiotic supplementation for allergy prevention: long-term outcomes. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Nov;130(5):1209-1211.
17. Enomoto T e.a. Suppression of allergy development by habitual intake of fermented milk foods, evidence from an epidemiological study. *Arerugi*. 2006 Nov;55(11):1394-9.
18. Won TJ e.a. Therapeutic potential of Lactobacillus plantarum CJLP133 for house-dust mite-induced dermatitis in NC/Nga mice. *Cell Immunol*. 2012 May-Jun;277(1-2):49-57.