



Probiotica en allergie: huidige inzichten, vragen en toekomstperspectieven

Samenvatting

Allergie komt in toenemende mate voor in westerse landen. De hygiënehypothese schrijft deze toename toe aan verminderde blootstelling aan microbiële antigenen. Door de verminderde blootstelling aan microbiële antigenen lijkt een belangrijke rol te zijn weggelegd voor de kolonisatie en opbouw van de darmflora. Vanuit deze overwegingen zijn probiotica potentiële kandidaten om toe te passen in de preventie en de behandeling van allergie. Recente gegevens suggereren dat probiotica, zowel klinisch als immunologisch, gunstige effecten hebben in primaire en tertiaire preventie van allergie.

(Ned Tijdschr Allergie 2003;4:155-159)

Inleiding

Allergie komt sinds enkele decennia in toenemende mate voor in westerse landen. Allergie wordt immunologisch gekenmerkt door overexpressie T-helper type 2 (Th2) celimmuunresponsen, die al vroeg in het leven aanwezig zijn. Opvallend is dat het immuunsysteem van een foetus en pasgeborene reeds Th2-dominant is. Uitgebalanceerde rijping van het immuunsysteem dient tot stand te komen door postnatale blootstelling aan microbiële antigenen die bij voorkeur leiden tot T-helper type 1 (Th1)-immuunresponsen. Indien het Th2-dominante immuunsysteem van de pasgeborene in stand wordt gehouden door verminderde blootstelling aan microbiële antigenen, kan dit leiden tot allergische aandoeningen. De hygiënehypothese suggereert dan ook dat de toename van allergie kan worden toegeschreven aan een verminderde blootstelling aan microbiële antigenen op de kinderleeftijd. Gezinsgrootte, verbeterde hygiënische omstandigheden, vaccinaties en het gebruik van antibiotica kunnen volgens deze hypothese een belangrijke rol spelen in de verminderde blootstelling aan microbiële antigenen. Een essentiële rol in dit proces lijkt te zijn weggelegd voor de kolonisatie en opbouw van de darmflora van de pasgeborene. Aangezien de darmmucosa het grootste oppervlak is van het menselijk lichaam, waar direct

contact plaatsvindt tussen antigenen en de gastheer, lijkt de opbouw van de darmflora belangrijk te zijn voor een evenwichtige uitrijping van het neonatale immuunsysteem en de ontwikkeling van tolerantie. De rol van de darmflora in de ontwikkeling van allergie wordt geïllustreerd met de verschillen tussen de darmflora van kinderen in de ontwikkelde landen (met een hoge prevalentie van allergie) en ontwikkelingslanden waar *Bifidobacteria* en *Lactobacilli* de initiële darmflora domineren. Vergelijking van de darmflora van allergische en niet-allergische kinderen suggereerde eveneens dat allergische kinderen in mindere mate gekoloniseerd waren met *Bifidobacteria* en *Lactobacilli*.^{1,2} *Bifidobacteria* en *Lactobacilli* staan ook wel bekend als probiotica. Redenen om probiotica te gaan toepassen als primaire en tertiaire preventie van allergie zijn: 1) de toepassing van de hygiënehypothese bij allergie, 2) de rol van de darmflora in de ontwikkeling van allergie en 3) de effecten van probiotica op het immuunsysteem aangetoond met *in vitro* en *in vivo* studies. Meerdere studies hierover zijn recentelijk verschenen. In dit artikel wordt een overzicht gegeven van de huidige inzichten in het gebruik van probiotica bij allergie. De effecten van probiotica op zowel het immuunsysteem als op de klinische verschijnselen van allergie zullen worden besproken. Daarna zal worden

Trefwoorden

- allergie
- darmflora
- probiotica
- immuunsysteem

Auteurs

L.E.M. Niers
M.O. Hoekstra

ingegaan op de nog vele vragen, onzekerheden en toekomstperspectieven van probiotica.

Wat zijn probiotica?

Probiotica worden gedefinieerd als 'levende microbiële voedingssupplementen die in de darm heilzame effecten kunnen geven en nuttig zijn voor de gastheer'.³ Uit onderzoek is gebleken dat verschillende probiotische bacteriën stamspecifieke en soms tegengestelde effecten kunnen hebben. Geclaimde en waargenomen effecten van de ene stam kunnen dus niet zonder meer worden geëxtrapoleerd naar een andere stam. Dit geldt ook voor de veiligheid en eventuele bijwerkingen van een stam. Vooralsnog wordt het gebruik van probiotica bij mensen beschouwd als veilig. In klinische studies bij kinderen en volwassenen zijn geen bijwerkingen waargenomen.⁴ Probiotica zijn tot nu toe bij vele, zeer diverse, aandoeningen toegepast, waaronder behandeling van infectieuze diarree, obstipatie, inflammatoire darmziekten, voedselallergie, eczeem en als primaire preventie van allergie. In dit artikel zal de nadruk liggen op toepassingen van probiotica bij allergie.

Modulatie van het immuunsysteem door probiotica

Er zijn vele onderzoeken bij zowel mens als dier, die aanwijzingen hebben opgeleverd voor een effect van probiotica op het immuunsysteem. Interpretatie van deze *in vitro* studies met dierlijk en humaan materiaal wordt bemoeilijkt door het gebruik van vele verschillende stammen en de verschillende, soms tegengestelde, effecten van de gebruikte stammen. In dit artikel wordt volstaan met een beschrijving van de effecten van probiotica die mogelijk gunstig zijn bij allergie, zowel op 'innate' als op 'adaptive' immuunresponsen.

Probiotica hebben invloed op de fagocytosecapaciteit van afweercellen van de gastheer. Fagocytose leidt tot het aanzetten van een inflammatoire respons en toegenomen inflammatie speelt een belangrijke rol in de pathogenese van allergie. Bij atopische kinderen met voedselallergie lijkt er sprake te zijn van een toegenomen fagocytose-activiteit ten opzichte van gezonde controlekinderen.^{5,6} Uit onderzoek is gebleken dat toediening van probiotica aan allergische personen leidt tot verminderde fagocytose, waardoor de inflammatie onderdrukt wordt. Tevens is uit zowel studies in diermodellen als bij mensen gebleken dat de systemische en mucosale IgA-respons op voedselantigenen toeneemt na orale toe-

diening van *Lactobacilli*.^{5,6} Deze onderzoeksresultaten suggereren dat de invloed van probiotica op de niet-specifieke afweer gunstig is ten aanzien van de ontwikkeling van allergie. Daarnaast zijn er meerdere studies die suggereren dat probiotica het immuunsysteem moduleren door effecten op de productie van cytokinen. *Lactobacilli* toegevoegd aan kweken van 'immature' dendritische cellen (DC) van muizen leiden, afhankelijk van de stam, tot 'mature' DC die een Th1-, Th2- of regulatoire T-cel (Tr)-respons induceren.⁷ Blootstelling van mononucleaire cellen uit humaan perifeerblood (PBMC's) aan *Lactobacilli* induceert de productie van interleukine-12 (IL-12), IL-18, interferon- γ (IFN- γ), tumornecrosefactor- α (TNF- α), en IL-6.⁸⁻¹⁰ Bepaalde *Lactobacilli* induceren de productie van IL-10 door PBMC's.¹⁰ Hierop aanvullend is een onderdrukkend effect aangetoond van *Lactobacilli* op de IL-4 en IL-5 productie door PBMC's van gezonde vrijwilligers én patiënten die allergisch zijn voor huisstofmijt.¹¹ Geconcludeerd kan worden dat door *in vitro* blootstelling van DC en PBMC's aan probiotica het mogelijk is *in vitro* een verschuiving te bewerkstelligen richting een Th1-respons of een inductie van een regulatoire immuunrespons, hetgeen uitzicht biedt op therapeutische toepassingen voor patiënten met Th2-gerelateerde ziektes als allergie en astma.

Ondanks de resultaten van de beschreven studies kan geconcludeerd worden dat het werkingsmechanisme van probiotica nog grotendeels onbekend is. Onduidelijkheden bestaan over de interactie tussen antigenen, darmflora en gastheer, en de nog onbegrepen rol van de darmflora in de ontwikkeling van allergie.¹² Om deze interactie te begrijpen gaat veel aandacht uit naar DC's (onder andere naar de gepresenteerde 'toll-like' receptoren) en de ontwikkeling van regulatoire T-cellen die anti-inflammatoire cytokinen produceren. Mogelijk geven deze onderzoeksgebieden in de nabije toekomst opheldering over het werkingsmechanisme van probiotica.

Klinische studies en *in vivo* effecten van probiotica

Bij toepassing van probiotica bij kinderen wordt vaak gesproken van primaire, tertiaire en, in zeer beperkte mate, van secundaire preventiestudies. Het aantal klinische studies met probiotica als primaire of tertiaire preventie van allergie bij kinderen, is beperkt. In de meerderheid van deze studies ligt de nadruk op de toepassing van probiotica als tertiaire preventie bij kinderen met atopische dermatitis (AD), met aan- of afwezigheid van koemelkeiwitallergie

• **Primaire preventie: toepassen van probiotica bij hoogrisicokinderen, hiermee worden kinderen bedoeld (nog) zonder sensibilisatie/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 'erger te voorkomen'.**

(KMA).¹³⁻¹⁶ *Lactobacillus* stam GG toegevoegd aan een sterk gehydrolyseerde voeding, die gedurende 1 maand aan kinderen met AD en KMA werd toegediend, leidde in de interventiegroep tot een significante verbetering van de 'scoring atopische dermatitis' (SCORAD) score. Er was geen significante verbetering van de SCORAD-score in de controlegroep.¹³ In het artikel wordt echter niet vermeld of de verandering in de SCORAD-score bij de interventiegroep significant was ten opzichte van de controlegroep. Na de interventieperiode van 1 maand werd in beide groepen als voeding het hydrolysaat zonder *Lactobacillus* GG gegeven. In de controlegroep werd 2 maanden na de start van de studie een significante daling van de SCORAD-score bereikt, terwijl in de interventiegroep de SCORAD-score onveranderd bleef na het staken van de toediening van *Lactobacillus* GG. Significante daling van α_1 -antitrypsine- en TNF- α -concentraties in de faeces van de interventiegroep en niet in de controlegroep, suggereerde dat de toediening van probiotica *in vivo* de intestinale inflammatie vermindert en de barrièrefunctie van de darm zich herstelt. In een soortgelijke studie van Isolauri *et al.* waarbij *Lactobacillus* GG of *Bifidobacterium lactis* Bb-12 werd toegevoegd aan een gehydrolyseerde voeding en gedurende 2 maanden gegeven, werden vergelijkbare resultaten waargenomen.¹⁴ In beide interventiegroepen was er 2 maanden na de start van de studie, een significante daling van de SCORAD-score ten opzichte van de controlegroep. Ook in deze studie werd na de interventieperiode in beide groepen als voeding het hydrolysaat zonder probiotica voortgezet. De SCORAD-score 4 maanden na de start van dit tweede deel van de studie, was gelijk in alle groepen waarbij de scores in beide

interventiegroepen onveranderd bleven maar in de controlegroep daalde. Uit beide studies kan daarom geconcludeerd worden dat probiotica, toegevoegd aan gehydrolyseerde voeding bij kinderen met AD en KMA, leidt tot een sneller optreden van klinische verbetering van de huid. *Lactobacillus* GG dat gedurende 4 weken is toegevoegd aan het eliminatiediet van 9 kinderen met AD en KMA, veroorzaakte een voorbijgaande stijging van de concentratie van IL-10 in het serum.¹⁵ Deze studie was niet-placebogecontroleerd en er waren geen klinische parameters als eindpunten. Desondanks legt dit onderzoek mogelijk iets van het werkingsmechanisme van probiotica bloot, namelijk het induceren van anti-inflammatoire cytokinen en regulatoire anti-inflammatoire T-cellen. De meest recente tertiaire preventiestudie is een 'cross-over' uitgevoerde dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie (DBRCT), waarbij een combinatie van *Lactobacillus rhamnosus* en *Lactobacillus reuteri* gedurende 6 weken werd gegeven aan 1-13 jaar oude kinderen met AD, met een 'wash-out' periode van 6 weken.¹⁶ Na inclusie en randomisatie werden de patiënten geclassificeerd als allergisch en niet-allergisch. Tussen de probiotica-groep en de placebogroep werden geen significante verschillen waargenomen in de SCORAD-score, in het gebruik van lokale corticosteroiden en de productie van IL-2, IL-4, IL-10 en IFN- γ door PBMC's van de onderzoekspopulatie. De uitgebreidheid van het eczeem daalde echter significant tijdens behandeling met probiotica. In de subjectieve beoordeling van de atopische dermatitis door kind of ouder, was er een significant verschil tussen behandeling met probiotica en behandeling met placebo. Tevens leken de gunstige effecten van toediening van probiotica op SCORAD-score en uitgebreidheid van het eczeem, meer uitgesproken te zijn in de allergische patiënten binnen de onderzoekspopulatie. Deze resultaten suggereren dat toediening van probiotica als tertiaire preventie, gunstige effecten zou kunnen hebben in een geselecteerde populatie van allergische patiënten. In een studiepopulatie van tieners en jongvolwassenen met berkenpollenallergie en overgevoeligheid voor appel werd na toediening van *Lactobacillus* GG in een DBRCT, geen effect gezien op allergie en symptomen van astma, in zowel de interventiegroep als in de controlegroep.¹⁷ Geconcludeerd kan worden dat resultaten van de beschreven klinische studies, wat betreft tertiaire preventie, met probiotica niet eensluidend zijn. Discrepancies in de resultaten van de gepubliceerde studies worden mogelijk veroorzaakt door het gebruik van verschillende probiotica, het gebruik

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

1. Probiotica lijken zowel klinische als immunologische, gunstige effecten te hebben op primaire en tertiaire preventie van allergische aandoeningen.
2. In verband met het geringe aantal studies zijn meerdere klinische studies en *in vitro* studies nodig om de huidige onderzoeksresultaten te bevestigen.

van verschillende doseringen en de verschillen in onderzoekspopulaties, met name ten aanzien van leeftijd.

Een andere toepassing van probiotica is in de primaire preventie van allergie. In een DBRCT werd *Lactobacillus GG* 2-4 weken tijdens de zwangerschap aan de moeders gegeven en gedurende 6 maanden postnataal aan hun kinderen met een hoog risico op allergie (op basis van de familie-anamnese). De frequentie van AD op de leeftijd van 2 jaar was in de probioticagroep half zo groot ten opzichte van de placebogroep.¹⁸ Geen significante verschillen tussen beide groepen werden gezien wat betreft totaal IgE, specifiek IgE en huidtesten voor inhalatie- en voedselallergenen. Bovendien is een lange vervolgperiode van het patiëntcohort noodzakelijk om na te gaan of prenatale en postnatale toediening van probiotica ook beschermt tegen atopische aandoeningen op latere leeftijd. Binnen een subpopulatie van de participanten (uitsluitend borstvoedinggevend moeders met maternaalgebruik van probiotica of placebo) werd aangetoond dat in de probioticagroep de concentratie 'transforming growth factor' (TGF)- β 2 in de moedermelk verhoogd was.¹⁹ Dit suggereert dat probiotica mogelijk door middel van TGF- β 2, invloed op het immuunsysteem kunnen hebben en mogelijk via dit anti-inflammatoire cytokine atopisch eczeem kunnen verminderen. Dit werd echter niet ondersteund doordat geen directe correlatie werd gevonden tussen de concentratie van TGF- β 2 in de moedermelk en de ontwikkeling van atopie, afgemeten aan huidtesten en specifiek IgE.

De beschreven klinische studies laten veel vragen onbeantwoord. Het is onduidelijk of probiotica hebben geleid tot veranderingen van de intestinale flora. Ook is nog onvoldoende bekend over de optimale dosering van probiotica, de optimale leeftijd voor toepassing van probiotica en welk probioticum of welke combinatie van probiotica de beste klinische effecten heeft op het bestrijden of voorkomen van allergie.

Conclusie en toekomstperspectieven

In dit artikel is een overzicht gegeven van de huidige onderzoeksresultaten en inzichten, wat betreft de effecten van probiotica op het immuunsysteem en de klinische effecten van de toepassing van probiotica bij allergie. Belangrijk te vermelden is dat het aantal studies met probiotica als toepassing bij allergie gering is. Een aantal vragen zijn nog onbeantwoord. Het precieze werkingsmechanisme van probiotica is nog onbekend. Toekomstig *in vitro* en *in vivo* onderzoek zal gericht moeten zijn op de karakterisering van de precieze immunologische effecten. Ook de optimale concentratie van de verschillende probiotische stammen is nog onduidelijk. Het belang van reeds prenatale toediening van probiotica op de ontwikkeling van allergie, zal onderzocht moeten worden.

Referenties

1. Kalliomaki M, Kirjavainen P, Eerola E, Kero P, Salminen S, Isolauri E. Distinct patterns of neonatal gut microflora in infants in whom atopy was and was not developing. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:129-34.
2. Bjorksten B, Naaber P, Sepp E, Mikelsaar M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-year-old children. *Clin Exp Allergy* 1999;29:342-6.
3. Matricardi PM. Probiotics against allergy: data, doubts, and perspectives. *Allergy* 2002;57:185-7.
4. Salminen S, Wright A von, Morelli L, Marteau P, Brassart D, Vos WM de, et al. Demonstration of safety of probiotics - a review. *Int J Food Microbiol* 1998;44:93-106.
5. Erickson KL, Hubbard NE. Probiotic immunomodulation in health and disease. *J Nutr* 2000;130(2S Suppl):403-9.
6. Isolauri E, Sutas Y, Kankaanpaa P, Arvilommi H, Salminen S. Probiotics: effects on immunity. *Am J Clin Nutr* 2001;73(2 Suppl):444-50.
7. Christensen HR, Frokiaer H, Pestka JJ. Lactobacilli differentially modulate expression of cytokines and maturation surface markers in murine dendritic cells. *J Immunol* 2002;168:171-8.

8. Miettinen M, Vuopio-Varkila J, Varkila K. Production of human tumor necrosis factor alpha, interleukin-6, and interleukin-10 is induced by lactic acid bacteria. *Infect Immun* 1996;64:5403-5.
9. Miettinen M, Matikainen S, Vuopio-Varkila J, Pirhonen J, Varkila K, Kurimoto M, et al. Lactobacilli and streptococci induce interleukin-12 (IL-12), IL-18, and gamma interferon production in human peripheral blood mononuclear cells. *Infect Immun* 1998;66:6058-62.
10. Hesse C, Hanson LA, Wold AE. Lactobacilli from human gastrointestinal mucosa are strong stimulators of IL-12 production. *Clin Exp Immunol* 1999; 116(2):276-82.
11. Pochard P, Gosset P, Grangette C, Andre C, Tonnel AB, Pestel J et al. Lactic acid bacteria inhibit TH2 cytokine production by mononuclear cells from allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(4):617-23.
12. Kalliomaki M, Isolauri E. Role of intestinal flora in the development of allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3(1):15-20.
13. Majamaa H, Isolauri E. Probiotics: a novel approach in the management of food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99(2):179-85.
14. Isolauri E, Arvola T, Sutas Y, Moilanen E, Salminen S. Probiotics in the management of atopic eczema. *Clin Exp Allergy* 2000; 30(11):1604-10.
15. Pessi T, Sutas Y, Hurme M, Isolauri E. Interleukin-10 generation in atopic children following oral *Lactobacillus rhamnosus GG*. *Clin Exp Allergy* 2000; 30(12):1804-8.
16. Rosenfeldt V, Benfeldt E, Nielsen SD, Michaelsen KF, Jeppesen DL, Valerius NH et al. Effect of probiotic *Lactobacillus* strains in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(2):389-95.
17. Helin T, Haahtela S, Haahtela T. No effect of oral treatment with an intestinal bacterial strain, *Lactobacillus rhamnosus* (ATCC 53103), on birch-pollen allergy: a placebo-controlled double-blind study. *Allergy* 2002; 57(3):243-6.

18. Kalliomaki M, Salminen S, Arvilommi H, Kero P, Koskinen P, Isolauri E. Probiotics in primary prevention of atopic disease: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2001; 357(9262):1076-9.
19. Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(1):119-21. ■

Correspondentie-adres auteurs:

**Drs. L.E.M. Niers, arts-assistent
Kindergeneeskunde
Dr. M.O. Hoekstra, kinderarts**

Universitair Medisch Centrum Utrecht
Wilhelmina Kinderziekenhuis
Lundlaan 6
3584 EA Utrecht
Tel.: 030-2504000, sein 5063
Fax: 030-2505349
E-mail: l.e.m.niers@wkz.azu.nl

Correspondentie gaarne richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: geen gemeld.