



Muziek in de allergologie

A.C. Knulst



Mijnheer de rector, collega's, familie, vrienden, patiënten,

PROLOG

Er zit muziek in de allergologie. Er zijn veel kansen, maar ook uitdagingen: 15-20% van ons Nederlanders heeft een allergische ziekte. De allergologie is boeiend. Vaak zijn er verrassende wendingen, net zoals in de muziek. Ik kan niet zonder muziek en ook niet zonder de allergologie. Graag wil ik u vertellen waar we nu staan en welke ontwikkelingen er te verwachten zijn, waar dus de muziek in de allergologie zit en dan heb ik het over meer dan alleen noten.

HISTORIE AFDELING

In Utrecht werd de allergologie een aandachtsgebied tussen 1945 en 1957. De latere hoogleraar Edward Young zette een nauwe samenwerking op met de afdelingen Longziekten, KNO, Oogheelkunde en Kindergeneeskunde. Het allergieteam werd versterkt met de komst van de latere hoogleraar Lubertus Berrens. In 1991 werd Carla Bruijnzeel-Koomen benoemd op de leerstoel Dermato-Allergologie. Zij kreeg als opdracht om de

multidisciplinaire aanpak van allergie bij volwassenen en kinderen verder uit te bouwen. Mijn voorganger als staf lid met aandachtsgebied voedselallergie was dr. Fré de Maat-Bleeker. Een zeer inspirerende arts en zeer gewaardeerd door haar patiënten. Zij was een van de eersten die ontdekte dat er een relatie was tussen een allergie voor latex en een voedselallergie voor boekweit.

De opdracht verbonden aan mijn leerstoel Dermato-Allergologie is: verbetering van de diagnostiek, therapie en zorg van allergische ziekten, in het bijzonder voedselallergie.

Ik richt me vandaag dus vooral op voedselallergie. Omdat er veel werk verricht is aan pinda-allergie, zal ik dat vaak als voorbeeld gebruiken.

Na een korte blik op het ontstaan van voedselallergie zal ik ingaan op de diagnostiek, vervolgens op de zorg, daarna op strategieën om nieuwe allergieën te voorkomen en als laatste op de therapie. Telkens geef ik daarbij aan waar we nu staan en wat de uitdagingen en kansen zijn, dus waar de muziek zit.

Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht

Het aantal patiënten met een allergie is de afgelopen decennia enorm toegenomen. Van ons Nederlanders heeft 15-20% een allergische ziekte, waaronder ikzelf. Bij allergische ziekten moet u denken aan hooikoorts, astma, eczeem en voedselallergie. Het aantal patiënten met een voedselallergie lijkt nog steeds toe te nemen. Niet minder dan 25% van de Nederlandse volwassenen en 17% van de kinderen denkt een voedselallergie te hebben.

Voedselallergie behoort tot de meest voorkomende gezondheidsproblemen, vergelijkbaar met ziekten als artrose, coronaire hartziekten en diabetes.

De kwaliteit van leven van patiënten met een voedselallergie is zelfs lager dan die van patiënten met diabetes. Hiermee is de toon gezet, weliswaar in mineur.

Maar dat biedt juist kansen voor nieuwe projecten, of in muziektermen nieuwe composities!

ONTSTAAN EN VOORKOMEN VAN VOEDSELALLERGIE

Het ontstaan van voedselallergie

Bij een allergie maakt ons afweersysteem IgE-antistoffen tegen onschuldige stoffen, zoals pollen en voedsel. Dat is natuurlijk niet de bedoeling. IgE is in ons lichaam gebonden aan cellen met een 'explosieve' lading. Wanneer dat IgE in contact komt met het allergeen dan barst bij wijze van spreken de bom. Dat kan heel plaatselijk gebeuren, dan ontstaan er milde klachten, maar ook verspreid door heel het lichaam en dat kan levensgevaarlijk zijn. We denken dat een voedselallergie ontstaat door een combinatie van genetische factoren en omgevingsfactoren, zoals eetgewoonten.

Via welke route van blootstelling word je allergisch? Je zou verwachten via het maag-darmkanaal: voedsel komt binnen via de mond. Maar voedselallergenen kunnen ook worden ingeademd. Blootstelling via de huid is ook mogelijk. In studies bij muizen lijkt blootstelling via de huid zelfs de belangrijkste route te zijn om allergisch te worden. Een studie bij kinderen liet zien, dat kinderen die crèmes gebruikten waarin pindaolie was verwerkt vaker allergisch werden voor pinda dan kinderen die crèmes zonder pindaolie gebruikten. Hier is ook een link naar constitutioneel eczeem: een groot deel van zowel de kinderen als de volwassenen met een voedselallergie heeft constitutioneel eczeem. Bij eczeem is de barrière van de huid defect en is er dus mogelijk een verhoogde expositie van voedselallergenen via de huid. Er is ook een link met andere allergische ziekten: voedselallergieën ontstaan vaak als gevolg van een allergie voor pollen, beter bekend als hooikoorts. Astma is een risicofactor voor ernstige reacties op voedsel. Een allergische ziekte staat dus niet op zichzelf.

Het voorkomen van voedselallergie

Kun je een voedselallergie niet op de een of andere manier voorkomen, bijvoorbeeld door het vermijden van bepaalde voedingsmiddelen tijdens de zwangerschap of het geven van borstvoeding of door te wachten met het introduceren van belangrijke allergenen tot na het eerste of zelfs tweede levensjaar. Onderzoek van de laatste jaren heeft laten zien dat zulke maatregelen niet effectief zijn en misschien wel hebben bijgedragen aan de toename van voedselallergie.

In de praktijk blijkt dat een beperkt aantal voedingsmiddelen zorgt voor 90% van de voedselallergieën. In Nederland gaat het bij kinderen om koemelk, kippenei en pinda en bij volwassenen om fruit, noten en pinda.

Een recente studie uit Engeland heeft laten zien dat het vroeg introduceren van pinda bij kinderen, namelijk tussen de vierde en elfde maand, het risico op pinda-allergie sterk vermindert. Er zijn wel kanttekeningen bij te plaatsen. Kinderen met het hoogste risico op pinda-allergie waren van deelname uitgesloten. In een vergelijkbare studie bleek het effect ook sterk afhankelijk van hoe trouw de behandeling werd gevolgd. Dat bleek in de praktijk nog niet zo eenvoudig. Toch zijn de resultaten opvallend en onderstrepen ze dat uitstel en vermindering op de kinderleeftijd juist voedselallergie in de hand kan werken.

Voedselallergie ontstaat echter voor een belangrijk deel pas op volwassenleeftijd. Dat betekent dat de tolerantie, die er eerder was, wordt doorbroken. Zolang we niet begrijpen hoe en waarom dat proces plaatsvindt, is preventie niet altijd mogelijk. Dat onderstreept het belang van goede diagnostiek en therapie.

DIAGNOSTIEK

Belangrijkste voedingsmiddelen

In de praktijk blijkt dat een beperkt aantal voedingsmiddelen zorgt voor 90% van de voedselallergieën. In Nederland gaat het bij kinderen om koemelk, kippenei en pinda en bij volwassenen om fruit, noten en pinda. Een voedingsmiddel bevat meerdere allergenen. Sommige allergenen zijn sterk, andere zwak. Sommige veroorzaken ernstige reacties, andere slechts milde.

In een grote Europese studie bleken patiënten uit Zuid-Europa veel vaker een ernstige appelallergie te hebben, dan patiënten uit Noord-Europa. Zij herkenden ook een ander allergeen.

De diagnostische waarde van specifieke allergenen

Inmiddels zijn de specifieke allergenen ook voor andere belangrijke voedselallergieën gekarakteriseerd. Aan de hand van het voorbeeld van pinda wil ik laten zien wat hiervan de mogelijkheden zijn. Een pinda blijkt meer dan 14 eiwitten te bevatten die IgE kunnen binden, dus een allergeen zijn. Twee allergenen springen eruit: Ara h 2 en 6. Met een nieuwe bloedtest op alleen het allergeen Ara h 2 bleek het mogelijk bij 60% van de kinderen en bijna 30% van de volwassenen te voorspellen of er sprake was van een pinda-allergie of niet. Met de standaardtest was dit slechts mogelijk bij 7%. Met behulp van de basofiele activatietest kon de voorspellende waarde nog verder worden verhoogd.

Kansen en uitdagingen

Kunnen we een dergelijke test ook ontwikkelen voor andere voedselallergieën? Waarschijnlijk wel. Er zijn aanwijzingen dat dit ook mogelijk is voor noten, met name hazelnoot en cashewnoot. Voor andere belangrijke voedingsmiddelen, zoals koemelk en kippenei lijkt dit echter vooralsnog niet te lukken. Het blijft een uitdaging om beter te kunnen voorspellen wie allergisch is en wie niet.

Daarvoor zetten we in op verdere verfijning van de technieken. We zullen nagaan op welke plaats IgE-antistoffen precies aan de allergenen binden, de zogenoemde epitopen en of er verschillen zijn tussen mensen met en zonder allergie. Als dat zo is, wordt het mogelijk om een geheel nieuwe generatie testen te ontwikkelen en behoren fout-positieve testen tot het verleden. De grootste uitdaging is om de ernst van een allergie goed te voorspellen. Hierbij zullen we inzetten op het vinden van nieuwe biomarkers.

ZORG

Dieet en verbetering zorg

Een deel van de patiënten heeft een levensbedreigende allergie en zoals gezegd, kunnen we nog niet goed voorspellen welke patiënten dat zijn.

Patiënten met een voedselallergie blijken gemiddeld 1x per jaar een onverwachte allergische reactie te hebben. Ernstige reacties zijn daarbij niet zeldzaam. Onzekerheid en angst zijn daardoor veelvoorkomende problemen. Dat leidt er regelmatig toe dat patiënten steeds meer voedingsmiddelen gaan vermijden, vaak meer dan eigenlijk nodig is. Ook de sociale impact moeten we niet vergeten. Uit eten gaan bij familie of vrienden wordt een uitdaging en eten in een restaurant is er soms al helemaal niet bij.

Patiënten met een ernstige allergie krijgen daarom een adrenalinepen voorgeschreven om zichzelf in geval van nood toe te dienen, maar die blijken ze vaak niet te gebruiken en soms zelfs niet bij zich te hebben.

Het volgen van een dieet is niet eenvoudig: belangrijke allergenen als koemelk, kippenei, pinda en noten zijn verwerkt in allerlei verschillende voedingsmiddelen. Het belangrijkste houvast voor een patiënt is het etiket. Maar hoe betrouwbaar is een etiket. Ik neem u even mee naar de spreekkamer.

Etiketterscasus

Ik zag een patiënte met een koemelk- en kippeneiallergie. Ze had een allergische reactie gehad op een broodje met zalm. Ze vroeg zich af of ze intussen ook allergisch was geworden voor vis. We vonden daarvoor geen aanwijzingen. Samen met TNO hebben we vervolgens onderzocht of er in de zalm sporen van ei of koemelk te vinden waren. Dat laatste bleek inderdaad

het geval. Bij de productie van de zalm was koemelkeiwit gebruikt, dat in combinatie met een bepaald enzym als een soort lijm fungeert om van kleinere stukken zalm weer een mooi groot stuk zalm te maken. Op het etiket stond echter geen enkele waarschuwing voor koemelk.

Het verhaal gaat verder. Een paar jaar later kwam deze patiënte met een nieuw probleem. Dit keer ging het om een reactie op pure chocoladehagelslag. Haar vraag was of ze allergisch was geworden voor iets in de hagelslag, bijvoorbeeld noten of pinda. Op het etiket stond geen enkele waarschuwing. Patiënte had de hagelslag bewaard en we stuurden een monster van de verdachte hagelslag naar TNO.

Wat bleek: Het verdachte product bevatte een flinke hoeveelheid koemelkeiwit. Dat komt in dit geval door kruisbesmetting. Die ontstaat vaak tijdens de productie. Een groot probleem, waarvan producenten zich niet altijd bewust zijn en patiënten al helemaal niet.

In deze twee gevallen ging het dus om producten waarbij er **geen** waarschuwing vermeld was op het etiket.

Wat nu als er **wel** een waarschuwing op staat: u kent ze wel: Kan sporen bevatten van... Gemaakt in een bedrijf waar ook... worden verwerkt.

Toch kan het voorkomen dat in een product waarop de waarschuwing staat dat er sporen in kunnen zitten, een groot stuk noot terecht komt. Dergelijke waarschuwingen hebben dus maar zeer beperkte waarde.

Kansen en uitdagingen

We gaan beter in kaart brengen wat de problemen zijn waar patiënten tegenaan lopen en wat de beste manier is om hen daarbij het helpen.

We hebben in samenwerking met patiëntenverenigingen, zorgverzekeraars en zorgverleners een zelfmanagementcursus ontwikkeld, die patiënten helpt beter om te gaan met hun voedselallergie. Die willen we breder beschikbaar maken, zodat iedere patiënt daar gebruik van kan maken. Als aanvulling hierop zijn we in samenwerking met beroepsverenigingen en patiëntenverenigingen bezig met de ontwikkeling van een app. Die helpt patiënten om een allergische reactie vroegtijdig te herkennen en vervolgens de juiste stappen te nemen en de juiste medicatie toe te dienen.

Ook gaan we het hele zorgproces optimaliseren. Ook hierbij zijn patiënten en patiëntenverenigingen betrokken. Dat past helemaal in de UMC-strategie Samen voor de patiënt.

Op het etiket zou alleen een waarschuwing moeten staan als er echt een risico is. Dat klinkt misschien als verre toekomstmuziek, maar in Australië zijn er met een dergelijk systeem al goede ervaringen opgedaan. Ik wil me ervoor inzetten om dit systeem zo snel mogelijk in Nederland en Europa en liefst wereldwijd te introduceren en laten we dan ook gelijk die nare kleine lettertjes op het etiket aanpakken. Dat kan bijvoorbeeld door ze te vervangen door duidelijke symbolen.

NIEUWE ALLERGIEËN VOORKOMEN

In de toekomst zijn nieuwe eiwitbronnen nodig om de groeiende wereldbevolking van voldoende hoogwaardige eiwitten te kunnen voorzien. Mogelijkheden zijn bijvoorbeeld algen, bladeren van planten, peulvruchten, maar ook insecten.

We gaan beter in kaart brengen
wat de problemen zijn waar
patiënten tegenaan lopen en
wat de beste manier is om
hen daarbij het helpen.

Nieuwe producten moeten natuurlijk wel veilig zijn. Samen met TNO hebben we een aanpak ontwikkeld om risico's op nieuwe allergieën te onderzoeken. Daarbij hebben we ons als eerste gericht op insecten. In andere delen van de wereld is het eten van insecten heel gewoon, maar in onze westerse wereld niet.

De vraag is dan: zijn daar risico's aan verbonden, zeker als we dat op grote schaal zouden gaan doen. Dat hebben we in kaart gebracht voor meelworm. Helaas bleek dat patiënten met een allergie voor garnaal een groot risico hadden op een allergie voor meelworm. Dat gold ook voor een aantal andere insecten. Mogelijk is het risico zelfs niet beperkt tot garnaal- of schaaldierallergische patiënten alleen. In de toekomst zullen we ons gaan richten op nieuwe plantaardige eiwitbronnen.

THERAPIE

[...]*

Voor voedselallergie lijken biologicals als enkelvoudige behandeling niet de oplossing. Daarvoor is een meer specifieke aanpak nodig. Dit wordt allergievaccinatie of immunotherapie genoemd.

Immunotherapie in de allergologie

Immunotherapie wordt al jaren met succes toegepast bij allergie voor pollen, huisstofmijt, kat en insectengif. Bij voedselallergie bleek de behandeling tot nu toe niet succesvol. Daar lijkt verandering in te komen. Dat wil ik laten zien aan de hande van twee verschillende methoden die op dit moment worden onderzocht.

Orale immunotherapie

De meest bestudeerde vorm is die waarbij het allergeen dagelijks via de mond wordt ingenomen in geleidelijk oplopende hoeveelheden tot de gewenste dosis is bereikt. Daarna moet die dosis gedurende langere tijd, minimaal drie jaar worden ingenomen. Deze vorm van immunotherapie is effectief, maar gaat gepaard met frequente en soms ernstige bijwerkingen, waardoor deze therapie op dit moment nog niet geschikt is voor de dagelijkse praktijk.

Epicutane immunotherapie

De tweede vorm die ik wil noemen, vind ik de meest interessante. Daarbij wordt het allergeen toegediend via een pleister. Ik laat u de eerste resultaten zien van de grootste pindavaccinatiestudie tot nu toe. Er deden 220 patiënten aan mee in 5 landen, waaronder Nederland, met steun van DBV Technologies. De resultaten voor volwassenen waren teleurstellend. De bijwerkingen waren wel gering, maar er was geen effect. Dat is natuurlijk een vervelende dissonant. De resultaten voor de kinderen waren echter heel hoopgevend: na 1 jaar was er bij 50% van de kinderen een duidelijke verbetering en na 3 jaar bij ruim 80%. Wanneer de resultaten bevestigd worden in vervolgstudies,

* Dit is een iets ingekorte versie van de inauguratie gehouden op 10 oktober 2017.

dan kan deze behandeling over een aantal jaren op de markt zijn. Ook hier zijn nog wel de nodige vragen: Waarom werkt deze behandeling niet bij volwassenen. Is het immuunsysteem bij kinderen nog makkelijker te beïnvloeden? Of was de dosis voor volwassenen te laag?

Er zijn veel meer studies nodig, zeker ook bij volwassenen en ook voor andere belangrijke voedselallergenen. Belangrijk daarbij is verbetering van de veiligheid en de effectiviteit.

SAMENWERKING

In de afgelopen jaren is er een nauwe samenwerking tot stand gekomen tussen de afdelingen Kinderallergologie, Longziekten, KNO, Reumatologie/Klinische Immunologie, Medische Immunologie en Dermatologie/Allergologie. Op dit moment ligt het focus vooral op onderzoek. In de toekomst zie ik mogelijkheden om met deze enthousiaste groep te werken aan verdergaande samenwerking ook op het gebied van zorg en opleiding.

OPLEIDING

Het is een voorrecht dat ik mag participeren in maar liefst 4 opleidingen, nl. die van dermatoloog, kinderarts-allergoloog, KNO-arts en klinisch immunoloog-allergoloog. Desondanks is het aantal allergologisch geschoolde specialisten laag en zijn er lange wachtlijsten voor patiënten. Ik zal mij dan ook samen met de domeingroep allergie en eczeem van onze NVDV inzetten voor versterking van het aandachtsgebied Allergologie binnen de Dermatologie. Concreet betekent dat het op korte termijn starten van een verdiepingsstage Allergologie. Onderzoek en zorg kunnen niet zonder elkaar. Nog te veel zijn zorg en onderzoek gescheiden werelden. Daarom zie ik het als mijn taak om onderzoek, zorg en ook opleiding meer met elkaar te verbinden.

[...]*

AFSLUITING

In de toekomst zijn doorbraken te verwachten zowel op het gebied van de diagnostiek als de therapie van allergische ziekten en voedselallergie in het bijzonder. Van het vermijden van contact met allergenen gaan we naar gecontroleerde blootstelling. Nieuwe medicijnen zoals biologicals blijken zeer succesvol. Deze ontwikkeling is in de Allergologie nog maar net begonnen. Zorgvernieuwing vóór en samen met de patiënt zal de zorg beter laten aansluiten op de behoeften van de patiënt. De huid lijkt een steeds belangrijker plaats te krijgen in de Allergologie en wordt in de toekomst waarschijnlijk een belangrijke route voor therapie. Dat klinkt een dermatoloog natuurlijk als muziek in de oren.

Als ik vooruitkijk is mijn wens Sol Iustitiae Illustrata Nos en als ik terugkijk: Soli Deo Gloria.

Ik heb gezegd.

CORRESPONDENTIEADRES

André Knulst

E-mail: A.C.Knulst@umcutrecht.nl