

KOALA-ONDERZOEK NAAR DE DARMFLOORA VAN (ALLERGISCHE) KINDEREN

De samenstelling van de darmflora bij baby's wordt beïnvloed door de geboorte en door de voeding. Uitkomsten van het KOALA-onderzoek naar de relatie tussen darmflora en allergie zijn veelbelovend, maar aanvullend onderzoek is nodig voordat de resultaten in de praktijk toepasbaar zijn.

De incidentie van allergieën is in westerse landen de laatste veertig jaar verdrievoudigd. Penders: "Deze sterke stijging kan niet alleen veroorzaakt worden door genetische factoren, waarschijnlijk speelt de zogenaamde 'hygiënetheorie' een rol. Die veronderstelt dat de toename van allergieën veroorzaakt wordt door de verminderde blootstelling aan micro-organismen, waardoor het immuunsysteem zich niet goed ontwikkelt (zie pag.6). De darmflora is de belangrijkste bron van micro-organismen die helpen het immuunsysteem te ontwikkelen en kan daardoor mogelijk van invloed zijn op het ontstaan van allergieën. Voor ons was dat de reden om in het KOALA-onderzoek (Kind, Ouder en gezondheid; Aandacht voor Leefwijze en Aanleg) te kijken welke factoren van invloed zijn op de samenstelling van de darmflora van kinderen. Vervolgens keken we welke rol de darmflora speelt bij het ontstaan van allergieën."

KOALA-ONDERZOEK

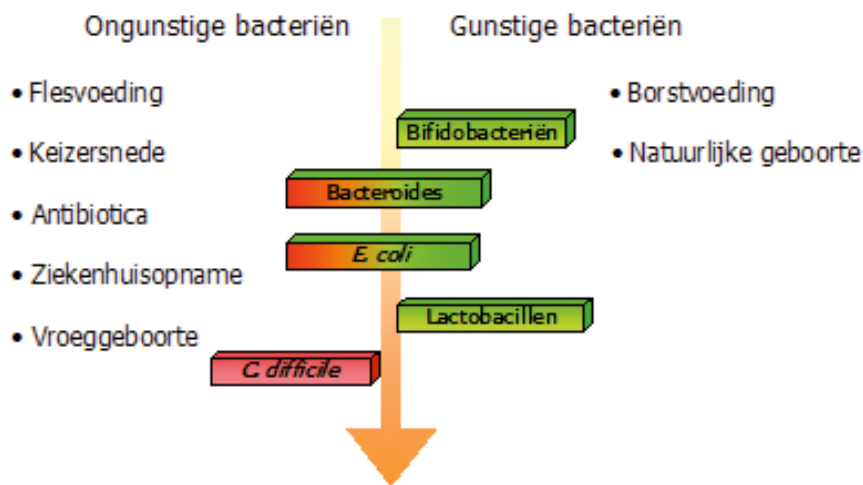
Het KOALA-onderzoek begon in oktober 2000 met het werven van zwangere vrouwen. Gedurende de zwanerschappen van deze vrouwen zijn gegevens verzameld door middel van vragenlijsten. Er werden 2834 baby's vanaf de geboorte tot de leeftijd van 2 jaar gevolgd. Ontlasting werd verzameld bij een subgroep

van duizend baby's op de leeftijd van een maand en bloed op de leeftijd van 1 en 2 jaar. Met behulp van vragenlijsten werd achterhaald of de baby's atopische aandoeningen, zoals eczeem, voedselallergie, hooikoorts (en andere luchtwegallergieën) of allergisch astma ontwikkelden. Verder stelde een verpleegkundige met een huisbezoek op de leeftijd van 2 jaar vast of het kind atopisch eczeem had. In de ontlasting werd de aanwezigheid en hoeveelheid van de gunstige bifidobacteriën en lactobacillen bepaald en van de minder gunstige *Escherichia coli* en *Clostridium difficile*. Ook bacteroides zijn bepaald, deze kunnen gunstige effecten hebben, bijvoorbeeld immuunstimulatie maar onder bepaalde omstandigheden ook ongunstige effecten, zoals anaërobe bacteremie. Het effect is afhankelijk van onder andere het wankel evenwicht dat



Dr. John Penders is gepromoveerd op het proefschrift 'Gut microbiota and atopic manifestations in infancy'.

Dr. J. Penders promoveerde in maart 2007 aan de Universiteit van Maastricht. Hij onderzocht de factoren die van invloed zijn op de darmflora en de rol van deze darmflora bij het ontstaan van allergieën.



Figuur 1. Invloed van externe factoren op gunstige en ongunstige bacteriën in de darmflora van zuigelingen.

bestaat tussen bacteriën onderling, dat onder meer verstoord kan raken door verandering van voeding of antibioticagebruik.

De bacteriën zijn gekozen op grond van eerdere onderzoeken naar de invloed van de darmflora op allergieën en omdat die bacteriën vaak bij kinderen voorkomen. De bacteriën in de ontlasting zijn geanalyseerd met ‘real time PCR’, een moleculaire techniek die het genetische materiaal van de bacteriën herkent.

INVLOED OP DARMFLORA

De darmen van een ongeboren baby zijn steriel. Vanaf de geboorte worden de darmen van de baby gekoloniseerd met diverse bacteriën. Uit het onderzoek is gebleken dat verschillende factoren vroeg in het leven van een kind van invloed zijn op de samenstelling van de darmflora. Penders: “Zoals verwacht gaf antibioticagebruik door het kind in de eerste levensmaand lagere aantallen bifidobacteriën en bacteroïdes. Ook de manier waarop een kind ter wereld kwam, had invloed. Kinderen die op de normale manier zijn geboren, zijn tijdens de bevalling in contact geweest met de vaginale en fecale bacteriën van de moeder. Dit had een positief effect op de darmflora van de pasgeborene vergeleken met kinderen die geboren waren met behulp van een keizersnede (hoger aantal bifidobacteriën en minder vaak gekoloniseerd met de ongunstige *C. difficile*). Daarnaast was het aantal bacteroïdes toegenomen. Ook te vroeg geboren kinderen en kinderen opgenomen in het ziekenhuis hadden vaker en in hogere aantallen de potentiële ziekteverwekker *C. difficile* in de darmflora.”

De voeding in de eerste maand had eveneens invloed op de darmflora. Borstgevoede kinderen hadden meer gunstige bifidobacteriën en lactobacillen in de darmflora. Kinderen die uitsluitend met de fles gevoed waren tot de leeftijd van een maand daarentegen, waren door meer verschillende bacteriën gekoloniseerd, waaronder ook bacteroïdes en de minder gunstige *E. coli* en *C. difficile*.

Flesvoeding met prebiotica (oligosachariden) had een positiever effect op het percentage bifidobacteriën dan twee standaard zuigelingenvoedingen en een zuigelingenvoeding met johannesbroodpitmeel (tegen reflux). Probioticagebruik van de moeder tijdens de zwangerschap had geen invloed op de darmflora van de pasgeborenen.

Samenvattend kan gesteld worden dat kinderen die op de natuurlijke wijze geboren werden en uitsluitend borstvoeding kregen, de meest gunstige darmflora ontwikkelden (hoogste aantal bifidobacteriën en laagste aantal *E. coli* en *C. difficile*) (zie figuur 1).

RELATIE DARMFLORA EN ALLERGIEËN

De tweede onderzoeksvraag was welke rol deze darmflora speelt bij het ontstaan van allergieën. Penders vertelt: “Het bleek dat bij baby’s met *C. difficile* in de darm meer allergieën voorkwamen: eczeem, een piepende ademhaling en vaker antistoffen type IgE in het bloed (allergische sensibilisatie). Ook zag de diagnostiserende verpleegkundige bij deze kinderen vaker atopisch eczeem. De aanwezigheid van *E. coli* was alleen geassocieerd met eczeem, het risico nam toe naarmate zich meer van deze bacteriën in de darm bevonden.

Hoewel het soort bevalling invloed op de darmflora had, is niet aangetoond dat het soort bevalling direct invloed had op het voorkomen van allergieën. Waarschijnlijk komt dit doordat de darmflora waarschijnlijk slechts een van de factoren is die invloed heeft op het krijgen van een allergie.”

AANBEVELINGEN

Wat kunnen we in de praktijk met de uitkomsten van dit onderzoek? Penders: “Doordat in het KOALA-onderzoek ontlasting werd verzameld voordat de allergie ontstond, kunnen we uitsluiten dat de samenstelling van de darmflora een gevolg van de allergische klachten was of veroorzaakt werd door de medicijnen die allergische kinderen gebruiken. Dit zijn belangrijke bevindingen. Misschien is het in de toekomst mogelijk om baby’s probiotica te geven die de samenstelling van de darmflora beïnvloeden en allergieën kunnen voorkomen.”

Momenteel voegen enkele fabrikanten al probiotica toe aan zuigelingenvoedingen ter preventie van allergie. Penders: “Daarvoor lijkt me het nu nog te vroeg. Eerst is meer onderzoek nodig. Op dit moment loopt in Utrecht het PANDA-onderzoek (Probiotics AND Allergy) (zie pag. 26). In dit onderzoek krijgen moeders in de laatste termijn van de zwangerschap en daarna de pasgeboren baby’s probiotica ter preventie van allergieën. Tot nu toe wisselen de resultaten van dit soort onderzoeken, doordat verschillende probiotische bacteriën worden gebruikt en iedere gezondheidsbevorderende bacterie zijn eigen effect heeft. Daarom is het van belang dat eerst het mechanisme waardoor de darmflora invloed heeft op allergieën onderzocht wordt. Mogelijk speelt de genetische aanleg een rol. Vervolgens kunnen we bepalen welke probiotische bacterie het best werkt. Wat ook meespeelt is dat het immuunsysteem van baby’s nog niet volledig is ontwikkeld en nog heel erg beïnvloedbaar is door bacteriële stimulatie. Het toevoegen van prebiotica aan zuigelingenvoeding is wellicht een betere keus. Prebiotica (zoals oligosacchariden) zijn voedingsvezels die de eigen darmflora stimuleren zodat gezonde bacteriën meer kans krijgen om te groeien.”

VERVOLGONDERZOEK

Er zijn nog veel vragen onbeantwoord. Penders: “Met de resultaten van het KOALA-onderzoek willen we de eventuele wisselwerking tussen de genetische variatie en de darmflora bestuderen. Misschien werkt het beïnvloeden van de darmflora alleen bij kinderen die een bepaalde variatie in de genen hebben. Ook willen we de kinderen nog eens meten op de ontwikkeling van astmatische klachten, maar die zijn pas manifest vanaf ongeveer 6 jaar.

Verder zijn in een soortgelijk onderzoek in Duitsland ontlastingmonsters verzameld op meerdere tijdstippen vroeg in het leven van het kind. Het is de bedoeling deze monsters te analyseren om te bepalen wat op verschillende momenten in de darmflora gebeurt. Met deze gegevens en met informatie over immunologische markers in het bloed die daar ook zijn verzameld, kunnen we mogelijk meer over de mechanismen achterhalen. Deze kennis, samen met uitkomsten van interventieonderzoeken met probiotica zoals het PANDA-onderzoek, moet ons meer inzicht geven en kan mogelijk helpen om in de toekomst concrete aanbevelingen ter preventie van allergieën te doen”, besluit Penders.

Caroelien Schuurman

LITERATUUR

- Kummeling I, e.a. Etiology of atopy in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16 (8): 679-684.
- Penders J, e.a. Gut microbiota composition and development of atopic manifestations in infancy: the KOALA Birth Cohort Study. *Gut* 2007; 56 (5): 661-667.
- Penders J. *Gut microbiota and atopic manifestations in infancy*. Academisch proefschrift. Universiteit Maastricht, maart 2007.

De praktijk



Eva Lincklaen Ariëns heeft een zelfstandige praktijk in Delft. Zij begeleidt kinderen en volwassenen met voedselallergie die door de allergiepolikliniek van het ziekenhuis worden doorverwezen.

Eva geeft informatie over probiotica als patiënten met een vraag komen. “Alleen bij het gebruik van antibiotica adviseer ik zelf om probiotica te gaan gebruiken. Verder ben ik terughoudend in het adviseren van deze producten bij eczeem en allergie, maar ik volg de uitkomsten van het onderzoek op dit gebied op de voet. Het KOALA-onderzoek is een eerste stap in de preventie van allergie, maar het is nog te vroeg om de resultaten in praktische adviezen om te zetten. Daarvoor is vervolgonderzoek nodig.”