

De rol van IgG4 in voedselallergie bij kinderen?

A.J. NAUTA¹, L.M. KNIPPELS¹, E. van HOFFEN³, J. FABER¹ en J. GARSSSEN^{1,2}

Voedselallergie is een ongewenste heftige reactie van het afweersysteem tegen onschadelijke lichaamsvreemde stoffen in voedsel. Bij type-I-hypersensitieve allergische reacties speelt het immunoglobuline E (IgE) een belangrijke rol (IgE-gemedieerde allergische reacties). Hoewel de rol van IgE in voedselallergie duidelijk is vastgesteld, is weinig bekend over de rol van andere immunoglobulines in allergie en tolerantie tegen voedsel-eiwitten. Bij niet-IgE-gemedieerde allergie kan IgG een belangrijke rol spelen in de allergische reactie. Uit eerder onderzoek zijn aanwijzingen verkregen dat allergeenspecifiek IgG niet alleen allergische reactie kunnen mediëren, maar ook een remmende werking kunnen hebben op IgE-gemedieerde allergische reacties door de binding van allergeen aan allergeenspecifiek IgE te blokkeren. Dit mechanisme vormt de basis voor allergeenspecifieke immunotherapie; het induceren van een systemische immunorespons tegen bepaalde allergenen met als doel het genereren van blokkerende allergeenspecifieke IgG-antilichamen. Dit artikel geeft een overzicht van de recente bevindingen over de rol van IgG4 in voedselallergie en tolerantie.

Trefwoorden: Allergie; IgE; IgG4; tolerantie

Ter bescherming tegen pathogenen, zoals bacteriën, virussen en parasieten, en eigen schadelijke cellen, zoals kwaadaardige tumorcellen, heeft het menselijk lichaam een uitgebreid afweersysteem ter beschikking. Hoewel het menselijk lichaam dagelijks wordt blootgesteld aan enorme hoeveelheden ongevaarlijke lichaamsvreemde stoffen, zoals voedingscomponenten, is het immuunsysteem goed in staat onderscheid te maken tussen onschadelijke en potentieel gevaarlijke stoffen. Normaal gesproken worden immunologische reacties tegen voedsel-eiwitten zoveel mogelijk onderdrukt, zogenaamde immunologische tolerantie (1). Voedselallergie is een overgevoeligheidsreactie tegen voedsel-eiwitten die kan ontstaan wanneer er iets mis gaat bij het ontwikkelen van tolerantie of

wanneer de tolerantie wordt doorbroken. Voedselallergie is het gevolg van een immunologische reactie tegen bepaalde voedingscomponenten en kan op basis daarvan worden onderscheiden van voedselintolerantie. Voedselintolerantie kan verschillende oorzaken hebben, zoals een deficiëntie van bepaalde enzymen (lactose-intolerantie), door de aanwezigheid van bepaalde toxische componenten in voeding (histamine in kaas of vis), of door psychosomatische klachten. De meest voorkomende vorm van voedselallergie is IgE-gemedieerde voedselallergie, ook wel type-I-overgevoeligheidsreactie genoemd (2, 3). Deze vorm van allergie wordt gekenmerkt door de productie van allergeenspecifieke IgE-antilichamen. Een unieke eigenschap van IgE is, dat het met hoge affiniteit kan binden aan de IgE-receptor (FcεRI) op mestcellen, basofiele granulocyten en bloedplaatjes. Herkenning en binding van allergenen aan het IgE op deze cellen, leidt tot activatie en degranulatie van deze cellen wat gepaard gaat met afgifte van mediators zoals histamine en enzymen die verantwoordelijk zijn voor de allergische symptomen. De allergische symptomen ontstaan meestal binnen 2 uur na consumptie en kunnen variëren van jeukklachten in de mond tot huidreacties, maagdarmlaatsen, luchtwegklachten en in het ergste geval anafylactische shock.

Allergische reacties tegen voedsel-eiwitten kunnen ook ontstaan onafhankelijk van IgE, de zogenaamde niet-IgE-gemedieerde voedselallergie. In tegenstelling tot IgE-gemedieerde allergie, treden allergische symptomen bij niet-IgE-gemedieerde allergie pas op enkele uren tot dagen na consumptie. De mechanismen die ten grondslag liggen aan niet-IgE-gemedieerde voedselallergie zijn niet goed bekend. T-cellen lijken een belangrijke rol te spelen bij deze vorm van voedselallergie, ook wel type-IV-overgevoeligheidsreactie of celgemedieerde overgevoeligheidsreactie genoemd. In studies in muizen is aangetoond dat fragmenten van de lichte keten van het immunoglobulinemolecuul in staat zijn mestcellen te laten degranuleren (4). Mogelijk spelen lichte keten fragmenten ook een belangrijke rol in niet-IgE-gemedieerde allergische reacties in mensen.

Prevalentie van allergie

De afgelopen decennia is de prevalentie van voedselallergie sterk toegenomen. Geschat wordt dat IgE-gemedieerde voedselallergie voorkomt bij 6-8% van alle kinderen en bij 2% van de volwassen bevolking (5, 6). De meeste kinderen groeien over hun voedselallergie heen maar soms is de allergie blijvend. Een aantal voedselgroepen wordt met name met voedselallergie geassocieerd; bij kinderen zijn dat koemelk, eieren en

Numico Research, Wageningen¹; Afdeling Farmacologie en Pathofysiologie, Instituut voor Farmaceutische Wetenschappen, Universiteit Utrecht², en Afdeling Dermatologie/Allergie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht³

Correspondentie: Alma J. Nauta, Numico Research, Postbus 7005, 6700 CA Wageningen
E-mail: alma.nauta@numico-research.nl

pinda's terwijl bij volwassenen vaker allergie tegen noten, pinda's, vis en schaaldieren wordt gerapporteerd (2). De meest frequente voedselallergie bij zuigelingen is koemelkallergie. Gemiddeld ontwikkelen 1-3% van de pasgeborenen een overgevoeligheidsreactie tegen koemelk in het eerste jaar, waarvan de meeste kinderen binnen een aantal jaar tolerantie ontwikkelen tegen koemelk (6).

Genetische factoren spelen een belangrijke rol in het ontwikkelen van voedselallergie. Het hebben van een atopisch fenotype, een aangeboren aanleg om allergisch te reageren door aanmaak van IgE-antilichamen, vergroot de kans op het ontwikkelen van voedselallergie. Naast genetische factoren, spelen omgevingsfactoren ook een belangrijke rol in het ontstaan van voedselallergie, zoals de leeftijd waarop blootstelling aan bepaalde voedingscomponenten plaatsvindt, borstvoeding versus flesvoeding, en samenstelling van de microflora in de darmen (7).

Verschuivende hypothesen zijn geformuleerd om de sterke toename in de prevalentie van allergische aandoeningen in de Westerse wereld te kunnen verklaren. Een van de theorieën is de 'hygiënehypothese'. Kinderen in de rijke geïndustrialiseerde landen maken op jonge leeftijd minder infecties door, waardoor het risico op het ontwikkelen van allergische ziekten zou kunnen worden verhoogd. Dit wordt veroorzaakt door toegenomen hygiëne, meer gebruik van antibiotica en een hoge vaccinatiegraad. Diverse epidemiologische observaties ondersteunen de hypothese dat de afgenomen infectiedruk op jonge leeftijd leidt tot meer allergie. Een van deze observaties is dat kinderen die op een boerderij opgroeien en via vee verhoogd contact hebben met bacteriën en virussen, een verlaagd risico hebben op het ontwikkelen van allergie ten opzichte van hun leeftijdsgenootjes uit de stad (8). Immunologisch gezien steunt de hygiënehypothese op het zogenaamde Th1/Th2-paradigma. Naïeve T-helpercellen (Th) kunnen zich in principe in twee richtingen ontwikkelen, Th1 of Th2. Th1 cellen worden gekarakteriseerd door het uitscheiden van Th1-cytokines zoals IL-2 en IFN- γ en spelen een belangrijke rol in de defensie tegen infecties met bacteriën en virussen. Kenmerkende Th2-cytokines zijn IL-4, IL-5 en IL-13. Th2-cellen zijn van belang bij de verdediging tegen infecties met parasieten en zijn de belangrijkste effector cellen in de allergische respons. Th2-cytokines stimuleren de productie van antigeen-specifiek immunoglobuline E (IgE) door B-lymfocyten. Bij IgE-gemedieerde allergie is het immuunsysteem uit balans ten faveure van de Th2-subset. De meeste bacteriële en virale infecties geven aanleiding tot een Th1-gedomineerde immuunrespons, die remmend werkt op Th2-cellen. Bij pasgeboren kinderen domineert de Th2-respons om afstoting van de foetus tijdens de zwangerschap te voorkomen. Het idee achter de hygiëne hypothese is nu, dat infecties nodig zijn om de balans in het immuunsysteem te herstellen door het stimuleren van Th1-responsen. Door een gebrek aan blootstelling aan bacteriën en virussen wordt de Th1-respons niet genoeg gestimuleerd en blijft het immuunsysteem in een Th2-stand steken, waarin ongevaarlijke antigenen aanleiding geven tot een IgE-respons. Een alternatieve

interpretatie van de hygiënehypothese is dat de verstoorde immuunbalans het gevolg is van het ontbreken van infectie-geïnduceerde immuunsuppressie. De werking van het immuunsysteem wordt gecontroleerd door een speciale subset van T-cellen, regulatoire T-cellen. Deze cellen zorgen voor de remming van Th1- en Th2-responsen door het uitscheiden van onderdrukkende cytokines, zoals IL-10 en TGF- β , en/of door direct contact met cellen. Regulatoire T-cellen worden geïnduceerd door infecties. Vermindering van infecties leidt tot verminderde aanmaak van regulatoire T-cellen waardoor ongecontroleerde immuunresponsen als allergie, maar ook auto-immuniteit (Th1) een kans krijgen. Dit mechanisme wordt ondersteund door verschillende argumenten; de prevalentie van allergie is laag bij mensen met chronische parasitaire infecties met een Th2-gedomineerd immuunsysteem (9), chronische parasitaire infecties gaan gepaard met verhoogde productie van immuunsuppressieve cytokines zoals IL-10, en de prevalentie van Th1-gemedieerde ziektes zoals de ziekte van Crohn en diabetes neemt ook toe in ontwikkelingslanden (10).

Voor het vaststellen van voedselallergie wordt gebruik gemaakt van verschillende testen, zoals de huidpriktest en het bepalen van allergeenspecifieke IgE-antistoffen in het bloed met behulp van de radio-allergosorbenttest (RAST)-techniek. Hoewel de respons in de huidtest en de aanwezigheid van allergeenspecifiek IgE een goede indicatie zijn voor het hebben van allergie, is een allergeenprovocatie de gouden standaard voor de diagnose voedselallergie (11). Deze test dient dubbelblind en placebogecontroleerd uitgevoerd te worden.

Immuunmechanisme van voedselallergie

De darmen hebben een enorm groot oppervlak (200-400 m²) dat dagelijks wordt blootgesteld aan enorme hoeveelheden voedsleiwitten, commensale bacteriën en pathogenen. Het immuunsysteem van de darmen is constant bezig onderscheid te maken tussen ongevaarlijke lichaamsvreemde stoffen, commensale bacteriën en gevaarlijke pathogenen en een bijpassende immunologische reactie te initiëren. Normaal gesproken worden immunologische reacties tegen voedsleiwitten, die worden opgenomen via het darmepitheel, onderdrukt, zogenaamde orale tolerantie (1). In de literatuur worden verschillende mechanismen beschreven die betrokken zijn bij het induceren van orale tolerantie tegen voedsleiwitten, waaronder T-celdeletie, T-celapoptose en actieve suppressie gemedieerd door regulatoire T-cellen (12). Daarnaast speelt ook de darmflora een belangrijke rol in orale tolerantie, aangezien dieren die zijn opgegroeid in een steriele omgeving (geen normale darmflora ontwikkeling) geen normale tolerantie konden ontwikkelen (13).

Wanneer er iets fout gaat bij het induceren van orale tolerantie of wanneer tolerantie wordt doorbroken, treedt er sensibilisatie op en kunnen er overgevoeligheidsreacties tegen voedsleiwitten ontstaan. Voor het ontstaan van een allergische respons is het noodzakelijk dat voedingseiwitten worden getransporteerd vanuit het lumen van de darm door het darmepitheel. De eiwitten worden vervolgens opgenomen door antigeen-

presenterende cellen, zoals macrofagen en dendritische cellen, die peptides (antigenen) afkomstig van deze eiwitten, op hun oppervlak presenteren via HLA-klasse-II-moleculen. De presentatie van lichaamsvreemde antigenen via HLA-klasse-II-moleculen kan leiden tot activatie van antigeenspecifieke CD4⁺-T-lymfocyten. Onder bepaalde omstandigheden, bepaald door signalen van de antigeenpresenterende cellen en lokale omstandigheden, differentiëren naïve antigeen-specifieke T-helper(Th0)-cellen in de richting van Th2-cellen, waardoor de productie van IgE-antistoffen wordt gestimuleerd. Antigeenspecifieke IgE-antilichamen kunnen met hoge affiniteit binden aan de IgE-receptor (FcεRI) op mestcellen en basofiele granulocyten (sensibilisatie). Bij hernieuwde allergeenblootstelling 'challenge' kunnen allergenen worden herkend door cel-gebonden IgE wat leidt tot afgifte van mediators zoals histamine en enzymen die verantwoordelijk zijn voor de allergische symptomen (figuur 1).

Rol IgG in voedselallergie

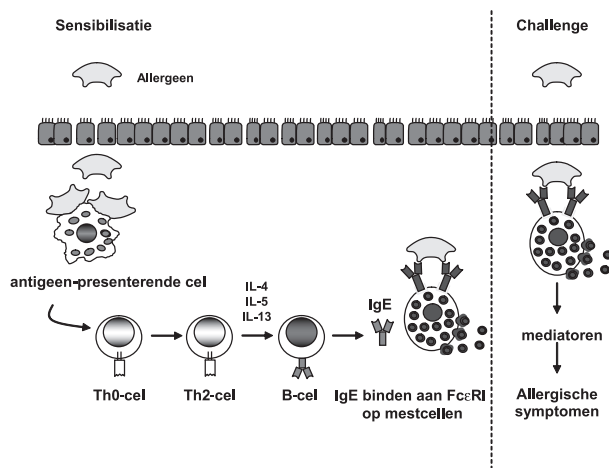
Individen met voedselallergie onderscheiden zich van niet-allergische (tolerante) individuen door de aanwezigheid van allergeenspecifieke IgE-antistoffen. Daarnaast kan consumptie van voedingseiwitten antilichamenresponsen van andere isotypes dan IgE opwekken in zowel allergische als niet-allergische individuen. Koemelk- en pindaspecifieke antistoffen (IgG1, IgG4 en IgA) zijn aangetoond in niet-allergische individuen, hoewel de concentraties van deze antistoffen significant lager zijn dan bij allergische individuen (14, 15). Hoewel de aanwezigheid van voedselallergeenspecifieke IgG's beschouwd wordt als een normale fysiologische respons tegen voedsleiwitten,

suggeren andere studies dat de aanwezigheid van deze specifieke IgG-antilichamen duiden op een allergische respons. IgG-antilichamen zouden een mestcellensensibiliserende werking kunnen hebben vergelijkbaar met IgE (16). Er is nog veel onduidelijkheid en controverse over de rol van IgG-antilichamen in allergie. Een subklasse van IgG-antistoffen, IgG4, wordt vooral gezien als potentieel beschermende antistoffen: IgG4 zou het allergeen kunnen blokkeren, waardoor het niet meer met celgebonden IgE kan reageren. Bij de behandeling van allergische aandoeningen met een allergeenspecifieke immunotherapie worden patiënten gedurende een lange periode blootgesteld aan hoge doses allergeen. Verschillende studies hebben aangetoond dat immunotherapie resulteert in een verhoging van allergeenspecifiek IgG4 (17, 18). Naast de remmende werking van IgG4 op IgE binding, zou IgG4 ook de IgE-gemedieerde antigeenpresentatie aan T-cellen kunnen remmen en daarmee de activatie van allergeenspecifieke T-cellen kunnen voorkomen. Een stijging in allergeenspecifiek IgG4 zou een indicatie kunnen zijn voor deze 'shift' van pro-inflammatoire Th2- naar anti-inflammatoire Th1-cytokines afkomstig van regulatoire T-cellen. Recent onderzoek heeft aangetoond dat immunotherapie een verlaging geeft van zowel IL-4 en IL-5 (Th2-cytokines) als IFN-γ (Th1-cytokines), terwijl er een verhoogde aanmaak is van IL-10 en TGF-β (Treg cytokines) (19). Hoewel het werkingsmechanisme van immunotherapie nog niet geheel duidelijk is, suggereren deze studies de inductie van immunosuppressie door immunotherapie.

Preventie en therapie van allergie met prebiotica en probiotica

De sterke toename in allergische aandoeningen kan volgens de hygiënehypothese worden verklaard door een verstoorde ontwikkeling van het immuunsysteem als gevolg van een gebrek aan blootstelling aan pathogenen. Borstvoeding lijkt een belangrijke rol te spelen in de ontwikkelen van het immuunsysteem en onderzoek heeft aangetoond dat borstvoeding geven effectief is bij het voorkomen van voedselallergie en atopisch eczeem (20). Een van de mechanismen die ten grondslag ligt aan de preventieve werking van borstvoeding op het ontstaan van atopisch eczeem is de aanwezigheid van prebiotische vezels (prebiotica) in moedermelk (21). Deze prebiotische vezels stimuleren de ontwikkeling van een darmflora die gedomineerd wordt door de aanwezigheid van gunstige bacteriën zoals lactobacillen en bifidobacteriën (probiotica). Een goede darmflora is essentieel voor de ontwikkeling van orale tolerantie (13) en er lijkt een associatie te zijn tussen de samenstelling van de darmflora en het ontwikkelen van allergie (22).

Het supplementeren van voeding met pre- en probiotica zou de kans op het ontwikkelen van allergische aandoeningen in pasgeborenen met een verhoogd allergierisico kunnen verkleinen. Probiotica kan het immuunsysteem op verschillende manieren beïnvloeden, zoals het stimuleren van de mucosale barrière tegen pathogenen, het stimuleren van de activiteit van antigeenpresenterende cellen en door de inductie van regulatoire T-cellen (23). Recentelijk zijn verschillende



Figuur 1. IgE-gemedieerde overgevoelighedsreactie. Na transport door het darmepitheel, worden allergenen opgenomen en gepresenteerd door antigeenpresenterende cellen aan antigeen-specifieke T-cellen. Onder bepaalde omstandigheden wordt de ontwikkeling van Th2-cellen gestimuleerd die, door de productie van Th2-cytokines (IL-4, IL-5, IL-13), de productie van IgE-antistoffen door B-cellen stimuleren. Deze antigeenspecifieke IgE-antilichamen kunnen met hoge affiniteit binden aan de IgE-receptor (FcεRI) op mestcellen (sensibilisatie). Bij hernieuwde blootstelling kunnen allergenen worden herkend door cel-gebonden IgE wat leidt tot mestcellactivatie en afgifte van mediators die verantwoordelijk zijn voor de allergische symptomen.

Tabel 1. Effect van GOS/lcFOS-supplementatie op immunoglobulinelevels in het serum van zuigelingen met een verhoogd risico op allergische aandoeningen

	Placebo (mediaan)	GOS/lcFOS (mediaan)	P
Totaal IgE (kU/ml)	10,0	4,00	0,008
Totaal IgG1 (g/L)	3,09	2,26	0,005
Totaal IgG4 (µg/L)	187,7	427,2	0,728
CMP IgE (ng/ml)	2,50	1,80	0,348
CMP IgG1 (AU/ml)	3,40	1,00	0,015
DTP IgE (AU/ml)	0,40	0,37	0,884
DTP IgG1 (AU/ml)	441,3	329,6	0,748

studies uitgevoerd naar het effect van supplementatie met pre- en/of probiotica op de preventie van allergische aandoeningen. In een interventiestudie met zuigelingen met een verhoogd risico op de ontwikkeling van allergische ziekten, zijn de effecten van een hypoallergene voeding met een speciale vezelmix van galacto-oligosacchariden (GOS) en langeketenfructooligosacchariden (lcFOS), in een verhouding van 9:1 (Immunofortis), vergeleken met dezelfde hypoallergene voeding zonder prebiotische vezels (24). Na 6 maanden was de incidentie van atopisch eczeem significant lager in de prebiotische vezelgroep ten opzichte van de placebogroep. De prebiotische vezels verhoogden ook het aantal bifidobacteriën in de darmen. Supplementatie met GOS/lcFOS leidde ook tot een verlaging van de plasmaconcentraties van totaal IgE, IgG1, IgG2 en IgG3, evenals van koemelkspecifiek IgG1 (ongepubliceerde data; tabel 1). De concentratie van totaal IgG4 in plasma was daarentegen niet verlaagd, maar neigde tot een verhoging in de prebiotische groep, resulterend in een verlaagde IgE/IgG4-ratio. De IgE/IgG4-ratio wordt gebruikt om de effectiviteit van immunotherapie bij de behandeling van allergische aandoeningen te kunnen beoordelen. Verschillende studies suggeren dat een stijging in IgG4-levels een indicatie is van verhoogde activiteit van regulatoire T-cellen (25). Daarentegen, de concentraties van antistoffen specifiek tegen eiwitten van pathogenen die gebruikt worden in de DTP-vaccinatie, bleven onveranderd (ongepubliceerde data; tabel 1). Het toevoegen van prebiotica lijkt dus, naast het remmen van de incidentie van atopisch eczeem, ook specifiek de immuunrespons tegen voedingseiwitten te remmen, terwijl de respons tegen pathogenen intact blijft.

Recentelijk is aangetoond in dierstudies dat supplementatie met GOS/lcFOS resulteerde in een verhoogde immuunrespons na vaccinatie met een griepvaccin (26) en tevens de allergische respons tegen OVA kan onderdrukken (27). Resultaten van een klinische studie suggeren dat het toevoegen van GOS/lcFOS niet alleen de incidentie van atopisch eczeem verlaagt maar ook significante effecten heeft op de incidentie van bovenste luchtweginfecties, diarree en antibiotica gebruik (28). Deze resultaten suggereren dat prebiotica in staat zijn om immuunregulatie te stimuleren, de (ongewenste) immuunrespons tegen allergenen te remmen, terwijl de (gewenste) respons tegen pathogenen wordt gestimuleerd.

Referenties

- Weiner HL. Oral tolerance, an active immunologic process mediated by multiple mechanisms. *J Clin Invest* 2000; 106: 935-7.
- Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 805-19; quiz 20.
- Sicherer SH, Sampson HA. 9. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: S470-5.
- Redegeld FA, Heijden MW van der, Kool M, Heijdra BM, Garssen J, Kraneveld AD, et al. Immunoglobulin-free light chains elicit immediate hypersensitivity-like responses. *Nat Med* 2002; 8: 694-701.
- Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics* 1987; 79: 683-8.
- Sampson HA. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 717-28.
- Halken S, Host A. Prevention. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1: 229-36.
- Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W, Schreuer M, Waser M, Maisch S, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001; 358: 1129-33.
- Yazdanbakhsh M, Kreamsner PG, van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science* 2002; 296: 490-4.
- Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002; 347: 911-20.
- Sampson HA. Food allergy. Part 2: diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 981-9.
- Faria AM, Weiner HL. Oral tolerance. *Immunol Rev* 2005; 206: 232-59.
- Sudo N, Sawamura S, Tanaka K, Aiba Y, Kubo C, Koga Y. The requirement of intestinal bacterial flora for the development of an IgE production system fully susceptible to oral tolerance induction. *J Immunol* 1997; 159: 1739-45.
- Shek LP, Bardina L, Castro R, Sampson HA, Beyer K. Humoral and cellular responses to cow milk proteins in patients with milk-induced IgE-mediated and non-IgE-mediated disorders. *Allergy* 2005; 60: 912-9.
- Kolopp-Sarda MN, Moneret-Vautrin DA, Gobert B, Kanny G, Guerin L, Faure GC, et al. Polyisotypic antipeanut-specific humoral responses in peanut-allergic individuals. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 47-53.
- Tay SS, Clark AT, Deighton J, King Y, Ewan PW. Patterns of immunoglobulin G responses to egg and peanut allergens are distinct: ovalbumin-specific immunoglobulin responses are ubiquitous, but peanut-specific immunoglobulin responses are up-regulated in peanut allergy. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 1512-8.
- Wyss M, Scheitlin T, Stadler BM, Wuthrich B. Immunotherapy with aluminum hydroxide adsorbed insect venom extracts (Alutard SQ): immunologic and clinical results of a prospective study over 3 years. *Allergy* 1993; 48: 81-6.
- Bolhaar ST, Tiemessen MM, Zuidmeer L, Leeuwen A van, Hoffmann-Sommergruber K, Bruijnzeel-Koomen CA, et al. Efficacy of birch-pollen immunotherapy on cross-reactive food allergy confirmed by skin tests and double-blind food challenges. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 761-9.
- Akdis CA, Blaser K. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2000; 55: 522-30.
- Odijk J van, Kull I, Borres MP, Brandtzaeg P, Edberg U, Hanson LA, et al. Breastfeeding and allergic disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy* 2003; 58: 833-43.
- Vos AP. Immune modulatory effects and potential working mechanisms of orally applied non-digestible carbohydrates. *Int Immunopharmacol* 2007; 7: 1582-7.
- Bjorksten B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108: 516-20.

23. Prescott SL, Bjorksten B. Probiotics for the prevention or treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120: 255-62.
24. Moro G, Arslanoglu S, Stahl B, Jelinek J, Wahn U, Boehm G. A mixture of prebiotic oligosaccharides reduces the incidence of atopic dermatitis during the first six months of age. *Arch Dis Child* 2006; 91: 814-9.
25. Jutel M, Akdis M, Blaser K, Akdis CA. Are regulatory T cells the target of venom immunotherapy? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5: 365-9.
26. Vos AP, Haarman M, Bucu A, Govers M, Knol J, Garsen J, et al. A specific prebiotic oligosaccharide mixture stimulates delayed-type hypersensitivity in a murine influenza vaccination model. *Int Immunopharmacol* 2006; 6: 1277-86.
27. Vos AP, Esch BC van, Stahl B, M'Rabet L, Folkerts G, Nijkamp FP, et al. Dietary supplementation with specific oligosaccharide mixtures decreases parameters of allergic asthma in mice. *Int Immunopharmacol* 2007; 7: 1582-7.
28. Arslanoglu S, Moro GE, Boehm G. Early supplementation of prebiotic oligosaccharides protects formula-fed infants against infections during the first 6 months of life. *J Nutr* 2007; 137: 2420-4.

Summary

Nauta AJ, Knippels LMJ, Hoffen E van, Faber J, Garssen J. The role of IgG4 in food allergy in children? Ned Tijdschr Klin Chem 2008; 33: 7-11.

Food allergy is an inappropriate hyperreactivity response of the immune system against innocuous antigens in food. Immunoglobulin E (IgE) plays an important role in type I hypersensitivity reactions (IgE-mediated allergic reactions). Although the central role of IgE in food allergy is well investigated, little is known about the function of other immunoglobulin isotypes in allergy and tolerance to food proteins. In non-IgE-mediated food allergy, IgG might mediate hypersensitivity reactions. It has been suggested that IgG might not only mediate allergic reactions but also inhibit or block IgE-mediated allergic reactions by hampering the binding of antigen to cell-bound IgE. The basic principle behind allergen immunotherapy, is to induce the development of a systemic immune response in order to generate allergen-specific blocking antibodies. This review presents an overview of recent findings about the role of IgG4 in food allergy and tolerance.

Keywords: Allergy; IgE; IgG4; tolerance

Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2008; 33: 11-16

Diagnostiek van insectenallergie

J.N.G. OUDE ELBERINK

De diagnose insectenallergie berust op de combinatie van een positieve anamnese en de aanwezigheid van specifiek IgE. Deze sensibilisatie kan aangetoond worden middels huidtesten en/of serumonderzoek. De sensitiviteit van beide testen is goed, waarbij de huidtesten iets sensitiever zijn dan serologische diagnostiek. Beide testen zijn bruikbaar als aanvulling op de ander. Er is geen onderzoek beschikbaar dat kan voorspellen hoe iemand gaat reageren op een insectensteek.

Iedere zomer veroorzaken bijtende en stekende insecten klachten. In Nederland zijn vooral de angeldragende insecten verantwoordelijk voor de allergische reacties. De angel is een legbuis (ovipositor) die niet meer gebruikt wordt om eieren te leggen. Dit verklaart waarom alleen vrouwtjes kunnen steken (maar dankzij de mimicry jagen de mannetje ook angst aan). De angel heeft weerhaakjes, die van bijen veel meer dan

die van wespen. Daarom blijft de angel van een bij na een steek vaak achter in de huid en de angels van wespen beduidend minder frequent. Het is dus niet zo dat je kunt stellen dat als er een angel in de huid achter blijft dat iemand dus is gestoken door een bij.

In Nederland worden de meeste allergische reacties veroorzaakt door de zogenaamde limonadewespen (*V. vulgaris* en *V. germanica*). Ze behoren tot het geslacht der Hymenoptera, de zgn. vliesvleugelige insecten. Dit geslacht is onderverdeeld in een aantal families, waaronder de *Apidae* (bijen en hommels) en *Vespidae* (ploovleugelwespen). De familie van de *Vespidae* worden verder onderverdeeld in ondermeer de *Vespinae* (papierwespen) en *Polistinae* (veldwespen, maar verwarrend genoeg óók vaak papierwespen genoemd). Papierwespen (*Vespinae*) danken hun naam aan het materiaal waaruit het nest bestaat, een soort papier dat ze zelf uit fijngekauwd hout maken. Ze zijn sociaal en leven in volken of kolonies. Tot de *Vespinae* behoren 3 geslachten: de hoornaars (*Vespa crabro*), de kortkoppen (*Vespulae*, ook wel limonadewespen genoemd) en de langkoppen (*Dolichovespula*).

Bij reacties na een steek is het belangrijk onderscheid te maken tussen lokale en systemische reacties. Dit onderscheid is belangrijk voor zowel de acute behandeling, voor de uit te voeren diagnostiek als voor de te geven preventieve adviezen en maatregelen.

Afdeling Allergologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentie: J.N.G. Oude Elberink, internist-allergoloog, UMCG, Hanzeplein 1, 9713 EZ Groningen
E-mail: j.n.g.oude.elberink@int.umcg.nl