

Matallergi – undvikande eller aktivt ingripande?

Handlar födoämnesallergier om att undvika allergener och lindra symtom? Eller, går det att förebygga allergier med rätt kost? Det är aktuella frågor som engagerar allmänheten i allt högre grad, som en effekt av att matallergierna ökar. Livsmedelsindustrin och bokförlagen har sedan länge hakat på trenden. Men vad säger den senaste forskningen?



MICHAEL SCHNEIDER

Frilansjournalist

DEN 15 MARS i år hölls ett symposium som behandlade dessa spörsmål i World Trade Center, Stockholm, arrangerat av *Nutricia Advanced Medical Nutrition* som ingår i livsmedelskoncernen Danone. Temat var *Active Allergy Management, Going Beyond Symptom Relief*.

Docent **Robert Saalman** hälsade alla välkomna och konstaterade att allergier är den kroniska sjukdom som ökar mest bland barn i västvärlden. Diagnosen har fullkomligt ”exploderat” de sista decennierna. Forskning under senare år pekar på att mikrobiotan i vår moderna livsmiljö skulle kunna ha betydelse för utveckling av allergier. Men vad vet vi egentligen? Vad vet vi om tarmfloras etablering över tid, och vad känner vi till om de faktorer som formar tarmfloras sammansättning?

Factors Shaping the Establishment of infant's Gut Microbiota

Först ut i pulpeten var **John Penders**, associate professor i molekylär epidemiologi och mikrobiell ekologi vid Maastricht University Medi-

cal Center, som berättade om de kända faktorer som är inblandade i etableringen och utformningen av vår tarmflora.

Vad är ett mikrobiom och hur etablerar det sig under det tidiga livet? Och varför är det så kritiskt i utvecklingen av allergier? Penders jämför människans mikrobiom med en regnskog. Ekosystemet i regnskogen har inte bara ett mycket stort antal invånare utan också en hög mångfald arter.

Vi har alla en unik mikrobiotisk sammansättning som kan jämföras med varje individs unika genetiska profil. De senaste årens forskning har fokuserat på mikrobiomets komposition och funktion, och hur dessa aspekter kan relateras till hälsa och sjukdom.

– Det här är frågor som numera inte bara begränsar sig till det vetenskapliga samfundet utan också intresserar allmänheten, vilket vi också kan se på utgivningen av böcker i ämnet med populärvetenskapligt snitt, menar Penders.

Utvecklingen av forskning där mikrobiomet kan studeras mer detaljerat beror till stor del på de avföringsprov som finns tillgängliga idag.

Dieten är en av de mest avgörande faktorerna. Mikrobiomet utvecklas snabbt under de första åren av livet och anpassar sig till den föda som barnet får. Stora skillnader finns också mellan barn som ammas och barn som matas med mjölkersättning. Barn som ammas har ett mindre komplext mikrobiom med lägre diversitet, med dominans av arter som har god förmåga att bryta ned bröstmjölakens oligosackarider.

Biomarkörer berättar om vilka bakterier som är närvarande och vilken funktion de har. Med all den information vi har idag så kan vi konstatera att vi i grund och botten inte bara är ”människor” hävdar Penders:

– Vi är superorganismer! Vi är en mix av vårt mänskliga genomuttryck, men också av funktioner överförda från mikroorganismer.

Människans ca 22 000 gener kan jämföras med de ca 80 000 gener hos arkéerna (ärkebakterierna) i vår kropp, 500 000 hos svamparna eller de 5–10 miljoner olika bakteriella gener som kan vara närvarande i våra kroppar. Av de sistnämnda är ca 99 % gynnsamma medan endast ca 1 % kodar för patogena virulensfaktorer. Därför är det inte så konstigt att de bakteriella generna, som kodar för så många funktioner, inte bara påverkar mikrobiomet utan också värden.

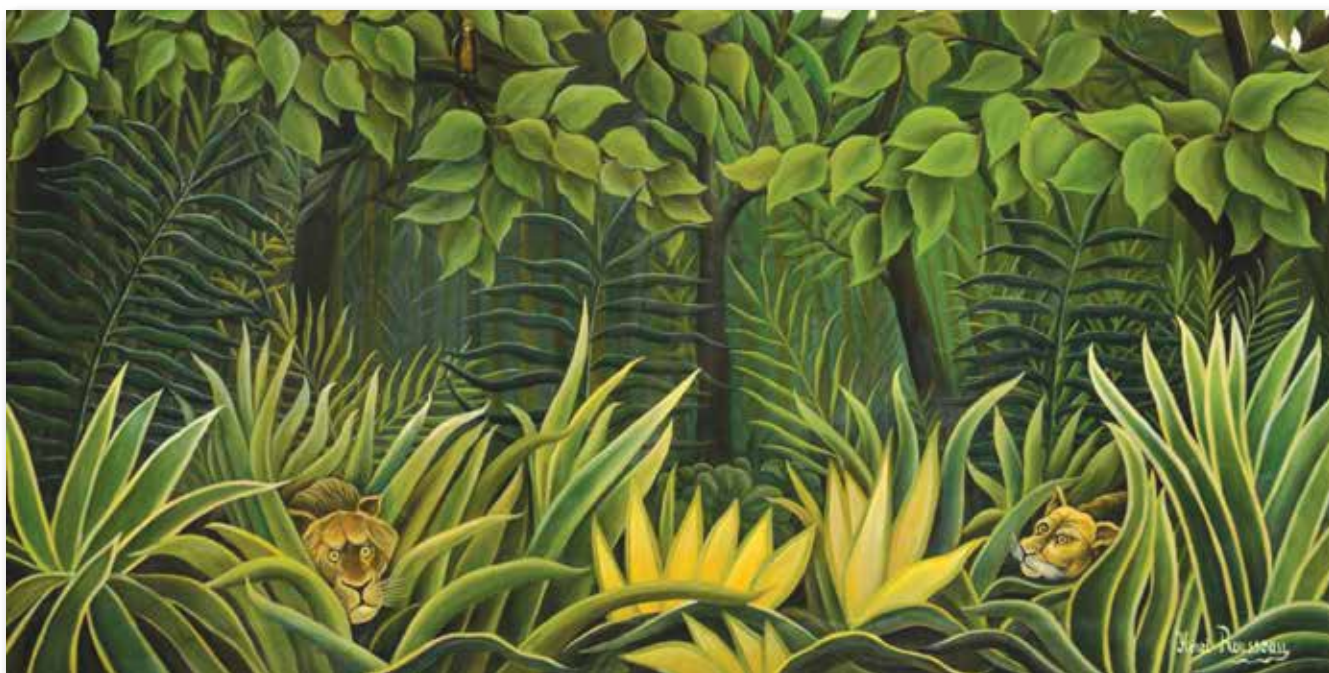
Sedan länge är det känt att bakterier är essentiella för produktion av vitamin B₁₂, vitamin K och folsyra men också att de är viktiga för att ”utbilda” vårt immunförsvar. De försvarar oss mot skadliga mikrober, de är inblandade i matsmältningen och hjälper till med att tillgodogöra oss energin i maten. De påverkar produktionen av serotonin men utgör också länken mellan mag-/tarmsystemet och hjärnan, dvs mag-

hjärn-axeln, och har således också betydelse för vårt psykologiska allmäntillstånd.

En av det mest slående exemplen på hur mikrobiomet utvecklas och anpassar sig till värden är den så kallade *sushi-faktorn*. I den japanska populationen huserar bakterien *Bacteroides plebeius*. Den har en gen som kodar för enzymer som förmår att bryta ned komplexa polysackarider i tång, och extraherar därmed ytterligare energi. Japaner äter mycket sushi och ingen annan population i världen har denna gen i tarmfloran. Om vi tittar på evolutionen verkar genen härröra från en marinbakterie. Under evolutionen har denna bakterie anpassat sig till ett liv i mag- och tarmsystemet hos japaner, och har sedan fört över genen till tarmbakterier i den japanska populationens tarmflora.

I likhet med regnskogen kan lägre diversitet i tarmfloran ge upphov till störning i ekosystemet, *dysbios*. Penders hävdar att den stora utmaningen nu är att förstå vad dysbios är och vad den kan ge upphov till, bl a påverkan på immunsystemet, inflammatoriska tillstånd, depression, fetma och diabetes. Påtagliga orsakssamband kan konstateras mellan tarmflora och inflammatorisk balans, samt atopisk allergi.

De första åren i livet är avgörande för kolo-



John Penders jämför människans mikrobiom med en regnskog. (Henri Rousseau: Lejon)

niseringen av tarmbakterier och stimulering av immunsystemet. Immunsystemet i den prenatala tarmen är omoget, men så fort som koloniseringen av



Allergipreventiv miljö. (Vincent van Gogh - *Bondgårdar nära Auvers*, 1890. National Gallery, London)

bakterier startar sker en ökning av tarmslem, IgA-producerande plasmaceller och nybildning av epitelceller. En påtaglig förändring av tarmfloran sker sedan från tidigaste spädbarnsålder till skolstarten. Det är en period som är helt avgörande. Det finns t ex en mycket större variation i tarmfloran *mellan individer* i spädbarnsåren än i skolålder. Däremot föreligger det mycket större variation *hos individen* i skolålder än i spädbarnsåren.

– Vad är det som skapar dessa dynamiska processer? frågar sig Penders retoriskt.

Framför allt är det fyra olika mekanismer formar barnets mikrobiom ur ett ekologiskt perspektiv:

- Miljön i mag- och tarmsystemet, som fysiologi och värdens genotyp, verkar selekterande.
- Historisk tillfällighet. Den första bakterien som etablerar sig skapar förutsättningar för andra att etablera sig.
- Slumpmässigt urval som ännu inte går att förklara.
- Begränsning av spridning. Det går bara att kolonieras av de bakterier som man exponeras för. Det kan handla om mammas mikrobiota eller husdjur, syskon, etc.

Troligtvis förklarar dessa fyra faktorer tillsammans den individuella variationen av tarmfloran.

Det debatteras flitigt om när koloniseringen börjar. En mycket kontroversiell fråga är huruvida en prenatal mikrobiota existerar eller inte. Några publikationer visar att koloniseringen skulle kunna starta i redan livmodern. Mikrobiom i moderkakan skulle kunna kolonisera fostret. Antagandet baserar sig på studier som visar på bakteriellt DNA i navelsträngsblod, fostervatten, fosterhinnorna samt i barnbeck hos friska barn. En annan studie visar att mikrobiomet i moderkakan liknar det orala mikrobiomet. En hypotes är att mikrobiomet tagit vägen från munhålan, via blodomloppet, till moderkakan för att sedan kolonialisera fostret den vägen.

Penders betonar vikten av att vara mycket försiktig och kritisk mot sådana här studier. De är alla molekylära, och närvaro av bakteriellt DNA är inget bevis för levande bakterier i moderkakan eller fostervattnet. Men behövs en kolonisering i moderkakan för mikrobiell stimulans av immunsystemet? Immunsystemet kan faktiskt stimuleras i livmodern på många olika sätt utan levande mikrobiota, vilket försök på möss har visat.

Flera faktorer formar mikrobiella sammansättningen under de tidiga åren, t ex typ av födsel, kost (bröstmjolk/mjölkersättning samt introduktion av fast föda), medicinering, syskon, hus-

hushåll än att dela gener, hävdar Penders.

En av de viktigaste faktorerna för sammansättningen av mikrobiomet tidigt i livet är sättet att föda på. Det är stora skillnader mellan vaginal förlossning och kejsarsnitt men också i vilken miljö födseln äger rum. Studier visar att tarmfloran hos barn som fötts vaginalt mer liknar moderns vaginala mikrobiom, medan den hos barn som fötts med kejsarsnitt mer liknar moderns hudbakterier och bakterier i sjukhusmiljön, t ex den hos personalen.

Även syskon spelar roll. Det har t ex visat sig att barn utan syskon har mycket lägre prevalens av laktobaciller medan den är högre hos barn med många syskon.

En annan betydelsefull faktor är om barnet behandlats med antibiotika eftersom mikrobiomet är väldigt sårbart för förändringar under den tidiga, dynamiska perioden.

Dieten är en av de mest avgörande faktorerna. Mikrobiomet utvecklas raskt under de första åren av livet och anpassar sig till den föda som barnet får. Stora skillnader finns också mellan barn som ammats och barn som matats med mjölkersättning. Barn som ammats har ett mindre komplext mikrobiom med lägre diversitet, med dominans av arter som har god förmåga att bryta ned bröstmjölks oligosackarider. Barn matade med mjölkersättning har större variation av mikrober, däribland arter som betraktas vara opportunistiska patogener. Komponenter i bröstmjolk som skulle kunna förklara skillnaderna i mikrobiotan är antikroppar som immunoglobuliner, lysozym, laktoferrin, nukleoider, oligosackarider samt mikrobiom.

De är således många faktorer som spelar in i ett komplext system. Kejsarsnitt, kost, exponering för antibiotika men också avsaknad av syskon eller husdjur kan resultera i försening av mognaden eller rubbning av mikrobiomet. Alla dessa faktorer har blivit identifierade som riskfaktorer för utveckling av allergi men ytterligare forskning krävs för intervention samt identifiering av dem som är mottagliga för intervention.

På frågan om vad framtida intervention vid försämrat mikrobiom kan innebära, framhöll Penders just kosten som en mycket viktig faktor, särskilt om man tittar på fibrer och oligosackarider. Men det går inte att utlova att en återställd tarmflora kan bota sjukdomstillstånd i vuxen ålder eftersom sjukdomsbilden kan vara komplex med många orsaker. Däremot kan kostintervention tidigt i livet definitivt göra skillnad när det gäller att förebygga allergi.

djur och geografi. En faktor som däremot – hittills – verkar ha liten betydelse är ärftlighet, medan miljö uppenbarligen är avgörande.

– Det verkar vara viktigare att dela

The role of infant gut microbiota in shaping immune development
Maria Jenmalm, professor i experimentell allergologi vid *Linnköpings universitet*, presenterade hypotesen om att minskad stimulans från mikrober kan försena mognaden av immunsystemet hos barn och därigenom orsaka försämrade kapacitet att reglera immunrespons. Detta skulle inte bara kunna ge upphov till allergiska sjukdomar utan också andra immunmedierade sjukdomar.

Jenmalm beskriver olika skeenden i barnets immunsystem tidigt i livet. En sak som återkommande har kunnat observeras i djurförsök, men även hos människor, är att nyföddas immunsystem har förskjutits mot en mer Th2-liknande immunrespons. Th2 är de T-hjälparceller som förknippas med allergiska reaktioner. Observationerna är gjorda i studier med plasmaprov från barn samt kemokiner (grupp av cytokiner) som är goda markörer för Th1 och Th2. Det har kunnat konstateras att Th2-nivåerna minskar fram till två års ålder medan Th1-markörerna ökar med åldern, vilket innebär ett dramatiskt skifte i immunsystemets svar.

I fråga om allergi så kommer dessa Th2-liknande responser från allergener som inte är farliga för kroppen, reaktioner som i stället borde härröra från parasiter.

Utifrån storleken på angrepp utifrån väljer kroppen olika strategier för att bekämpa hot, alltifrån centrala nervsystemets roll då vi angrips av rovdjur till hur immunförsvaret hanterar små virus. Invaderande bakterier kan t ex ätas upp av fagocyter, men vid angrepp från större organismer som parasiter är detta ingen bra strategi - särskilt med tanke på att vissa av dem kan bli en meter långa. För att angripa och bekämpa parasiter krävs det en Th2-liknande respons. Th2 producerar cytokiner som aktiverar bl a eosinofiler. Dessa frisätter mediatorer som förstör parasiternas membran. Samtidigt aktiveras mastceller som stödjer de reaktioner som hjälper kroppen att driva ut parasiten.

– Vi har kunnat observera att barn som utvecklat sensibilisering mot allergener har en extra stark Th2-övervikt vid födseln, vilken verkar vara påverkad av moderns immunitet under graviditeten. Möjligtvis spelar fostrets omgivning in här, liksom mammas immunreaktioner under graviditeten, menar Jenmalm.

Höga nivåer av Th2-associerade kemokiner skulle kunna föregå utvecklingen av allergier som uppstår under de sex första levnadsåren.

Tarmbakterier har också betydelse för mognaden av immunförsvaret. Det har visat sig att kommensala, icke-patogena bakterier är väldigt viktiga för reglerande T-cell- och IgA-responser i syfte att skydda tarm-

slemhinnan från invasion av patogener och inflammationer.

Det som sker tidigt i livet är av stor vikt i formandet av immunsystemet. Studier visar att det råder låg diversitet i tarmfloran vid födseln, men också stor skillnad mellan individer. Sedan ökar diversiteten med åldern och blir mer stabil. Under ålderdomen minskar återigen mångfalden och blir mindre stabil, vilket skulle kunna ha ett samband med försämrade hälsa. Det är dock svårt att veta om lägre diversitet ger sämre hälsa eller om det är sämre hälsa som ger lägre diversitet.

Det har också visat sig att barn som utvecklar allergier har en lägre diversitet av bakterier (förruttelsebakterier) under det första levnadsåret, men också att låg diversitet i tarmfloran under de tidiga barnåren föregår astma i skolålder.

– Men hur skulle tarmbakterier kunna ha samband med symptom i andningssystemet? frågar sig Jenmalm.

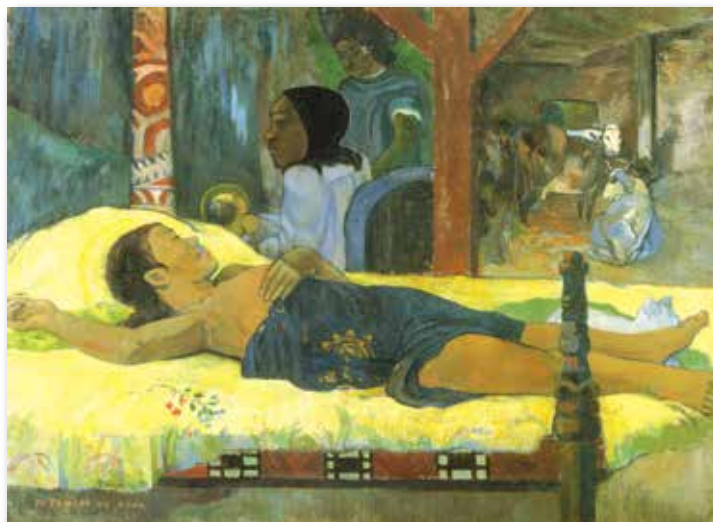
Det har spekulerats i att den låga diversiteten skulle göra att tarmslemhinnans immunsystem mognar långsammare och därmed göra andningsepitelium mer känsligt för virala infektioner. Det är känt att barn som är känsliga för virala infektioner har lättare att utveckla astma.

Även höga halter av IgA-antikroppar i saliven har satts i samband med mindre väsende andning med senare inträde hos IgE-sensibiliserade barn. Jämförelser mellan svenska och estniska barn har också visat på en långsammare mognad av IgA i saliven hos svenska barn, vilket skulle kunna relateras till ett lägre mikrobiellt tryck och allergiska symptom. Avvikande IgA-respons mot tarmmikrobiota hos spädbarn kan också föregå astma och utveckling av allergi. Även IgA i bröstmjölk verkar ha betydelse vilket ska studeras närmare. Klart är att IgA-respons är av stor vikt.

Mammans exponering för mikrober under graviditeten är viktig för senare immunrespons. Däremot är det osäkert om prenatalt supplement av probiotika skulle kunna ha effekt. Prenatalt probiotika-supplement verkar inte ha någon förhindrande effekt på andningsallergier men det finns studier som visar att probiotika skulle kunna påverka uppkomsten av eksem. I en annan studie uppvisades färre IgE-relaterade allergier hos barn som förlöst med kejsarsnitt och som fått som fått postnatalt

tillskott av probiotika. Effekten varade upp till fem års ålder varefter den avtog. Dessa studieresultat är dock mycket svåra att omsätta i praktiken. De skiljer sig från varandra i fråga om vilken typ av probiotika-stammar som använts, vid vilken tidpunkt de sattes in, och i vilka doser. Här krävs fler studier!

Överföringen av va-



Te tamari no atua (Födelsen, 1896) Paul Gauguin on display in the Neue Pinakothek, München.

ginala mikrober och tarmbakterier under vaginal förlossning favoriserar kolonisationen av mammans mikrobiota hos barnet, och barn som förlöst vaginalt delar i större utsträckning rRNA från tarmmikrobiota med mödrarna. Barn som förlöst med kejsarsnitt uppvisar lägre kolonisation och diversitet av bakteroider. Överföringen av mikrober från modern till barnet har således betydelse för kolonisationen och effekter på längre sikt. En studie där barn som förlöst med kejsarsnitt behandlats med moderns vaginala bakterier har visat på vissa effekter, särskilt på barnens orala mikrobiota samt hudmikrobiota. Däremot uppvisades inte lika stor effekt i gjorda avföringsprover. Förmodligen räcker det inte med endast vaginala bakterier. I nya studier kommer både vaginal- och tarmmikrobiota att överföras till barnen. Utvecklingen av tarmfloran ska sedan följas, liksom eventuell utveckling av allergier.

Det är känt sedan tidigare att barn som växt upp på bondgård får allergier i lägre utsträckning. Det verkar också finnas en allergiförebyggande effekt om mödrar vistas i lantbruksmiljö under graviditeten. Det har bl a visat sig i försök med dräktiga möss som fått mikrober från bondgårdsmiljö. Astmaförebyggande effekter har sedan observerats hos mössens avkomlingar.

– Just nu genomför vi en studie där vi ger supplement av probiotika till mödrarna redan från vecka 20, och sedan till barnen det första levnadsåret. Men vi rekryterar fortfarande mödrar till studien, berättar Jenmalm.

Att överföringen av mikrober har stor inverkan råder igen tvekan om, men just nu debatteras det om en eventuell närvaro av mammans mikrober i moderkakan. Det skulle kunna vara så att det inte handlar om bakterier utan om komponenter från bakterier som kan ha effekt på barnets immunsystem, kanske med hjälp av antikroppar från mamman. Överföringen av moderns mikrober till barnet sker sedan under förlossningen, därefter med bröstmjölken, då även hudmikrober överförs till barnet. Även bakterier i saliven kan spela stor roll för överföringen. Under evolutionen, då det inte fanns tillgång till barnmatsburkar, kanske maten först tuggades av mamman, vilket i så fall har överfört munbakterier till barnet. I en studie tillfrågades föräldrarna vad de gör om barnets napp hamnar på marken. En del föräldrar svarade att de kokar nappen i vatten medan andra svarade att de rengjorde nappen genom att stoppa den i sin egen mun för att sedan ge den till barnet. De visade sig att de barn som fått nappen ”rengjord” i föräldrarnas mun utvecklade allergi i lägre utsträckning upp till 18 månaders ålder.

Bröstmjolk överför också IgA-antikroppar till barnet. Det handlar alltså inte bara om att få bakterier från mamman, utan också antikroppar mot specifika bakterier som skulle kunna ha betydelse, men detta är något måste studeras vidare.

Klart är att tarmfloran spelar en mycket stor roll i utvecklingen av immunsystemet och uppkomsten av allergier, men som det så ofta är så krävs det fler detaljerade studier för att kunna dra säkrare slutsatser. Ytterligare forskning är också nödvändig för att kunna rekommendera probiotika för allergiprevention, särskilt studier av pro- och prebiotikasupplement under en längre tid av graviditeten.

På frågan om pappornas roll i sammanhanget svarade svara Maria Jenmalm att man delar mikrober med dem man lever med. Papporna kommer därför in senare, men det är tänkbart att de kan också ha överfört bakterier till barnet via mamman.

The gut microbiota as a target for treatment and prevention of allergic disease

Christina West, överläkare vid *Institutionen för klinisk vetenskap vid Umeå universitet*, utvecklade ämnet om mikrobiota som ett mål för allergiförebyggande behandling. West menar att utvecklingen av tarmfloran tidigt i livet är nära länkad till utvecklingen av immuntolerans, och att dysbios i mikrobiotan kan knytas till sjukdomar. Hennes diskussion uppehöll sig kring möjligheten att modulera tarmfloran med hjälp av pre- och probiotika med allergiprevention som syfte.

Vid hälsa råder balans mellan värd och mikrobiota. Tarmfloran har flera övergripande funktioner: Den första är metabolisk, d v s fermentering av osmältbar föda. Den andra är trofisk och avser tarmens integritet, vilket är av stor betydelse för allergiska sjukdomar, eftersom vi vet att det kan föreligga en läckande tarmbarriär. Detta gäller inte bara allergiska sjukdomar utan det har också visat sig vara ett särdrag i fråga om eksem. Den tredje funktionen är att utgöra skydd – en normal tarmflora skyddar mot patogener.

– I ett ohälsosamt tillstånd, d v s dysbios, råder en mikrobiell obalans vilket kan påverka både på komposition och funktion. Dysbios kan också knytas till utvecklingen av allergier hos barn, menar West.

Mikrobiotans profil och utveckling påverkas av kosten, liksom av exponering i en viss miljö, både perinatalt och postnalt; påverkansfaktorer som verkar parallellt med utvecklingen av det medfödda och det adaptiva immunförsvaret. En hög biodiversitet leder till produktion av kortkedjiga fettsyror och induktion av regulatoriska T-celler, vilket har anti-inflammatoriska effekter är gynnsamt för näringsupptaget. En låg biodiversitet associeras däremot till IgE-produktion och pro-inflammatorisk respons.

Hos ett friskt barn som ammas är utvecklingen av mikrobiomet förutsägbart. I mikrobiomet finns rikligt med bifidobakterier. Mikrober som associeras med den tidiga utvecklingen är mer kapabla att metabolisera näring som erhålls via bröstmjölken. Senare i utvecklingen får vi en tarmflora rikligt utrustad med gener som hjälper till att smälta fast föda.

Det är tydligt att dieten under spädbarnsåren har avgörande betydelse för mikrobiotan. En kanadensisk studie av barn med europeisk respektive sydasiatisk bakgrund, där man utgick från bl a kostvanor, uppvisade skillnader i tarmfloran vid ett års ålder. Barnen med sydasiatisk bakgrund hade större närvaro av mjölksyrabakterier med en ökning av bifidobakterier, laktokocker, streptokocker och enterokocker. Det är känt att dessa bakterier är bra på att bryta ned kolhydrater till laktat och acetat. De har inte bara effekt på metabolismen utan också på etableringen av andra tarmbakterier. De sydasiatiska barnen hade också kluster av atopobium som bryter ned enklare kolhydrater.

Christina West, med kollegor, har i en annan studie tittat på mikrobiotan hos mödrar och utvecklingen av mikrobiotan hos barn under det första levnadsåret samt hur detta förhåller sig till IgE-relaterad eksem. Det visade sig att en minskning av en potentiellt immunmodulatorisk bakterie, *Ruminococcus*, kunde relateras till en avvikande medfödd immunrespons med en ökad risk för atopisk eksem. Samtidigt visade en kanadensisk studie att en minskning av *Ruminococcus* vid ett års ålder var fem gånger mer sannolik hos kost-sensibiliserade barn,

oavsett typ av födsel, amning och antibiotikaexponering. Detta är intressant eftersom det är känt att *Ruminococcus* bryter ned fibrer och ökar produktionen av kortkedjiga fettsyror. Dessa resultat skulle kunna peka på en möjlighet att designa kost-interventioner, t ex fibrer, som förbättrar tarmfloran tidigt i livet.

Chritina West passar också på att framhålla vikten av tydliga definitioner:

– Vad är *probiotika*? Vi måste komma ihåg att probiotika, i likhet med antibiotika, är ett generellt begrepp för olika mikroorganismer med varierande immunologisk och metaboliska egenskaper. 'One size is not likely to fit all', något som ofta förbises.

WHO:s definition av probiotika är: "Levande mikroorganismer, som när de hanteras i adekvata mängder, medför hälsovinster hos värden". De vanligast använda arterna är stammar av laktobaciller och bifidobakterier.

Vad probiotika faktiskt kan göra är att blockera intrång av patogener, det kan konkurrera om utrymme och de kan konkurrera om näring. De har också visat sig kunna förbättra tarmbarriären, påverka tarmens integritet, och producera antimikrobiella faktorer. Därutöver har de också visat sig kunna stimulera det medfödda immunförsvaret och stimulera respektive dämpa medfödd immunrespons.

Det är ingen tvekan om att immunsystemet börjar utvecklas under graviditeten. Betydelse för den fortsatta utvecklingen har också den postnatale perioden för födoämnesallergi. Christina West har tillsammans med kollegor studerat barn under 4–6 månaders ålder då kompletterande föda introducerats. Vaginalt förlösta och friska barn utan allergier, som ammas, fick ett dagligt intag av probiotika-bakterien *Lactobacillus paracasei*. Blod- och avföringsprover gav vid handen att de barn som behandlats med probiotika uppvisade en minskad kumulativ incidens av eksem. Däremot visade sig ingen som helst effekt i fråga om IgE-sensitisering. Men postnatal probiotika hade också effekt på immuniteten. Den ökade inte bara Th1/Th2-kvoten utan stävjade också Th0-responsen.

– Ett stort problem är att olika studier ofta har använt sig av olika probiotika, menar West. Ingen annan studie har använt sig av denna typ av probiotika-stammar, men ett år senare såg vi att **John Penders** i KOALA-kohorten fått liknande resultat. Fler studier krävs för att se om resultaten kan replikeras.

En klinisk uppföljning i skolålder visade inte på någon effekt avseende allergier vid åtta års ålder, däremot på en större variation i tarmfloran.

Nyligen har det föreslagits att mage och lungor kan kommu-

nicera via bakteriella ligander, via den så kallade "mag-lung-axeln" (*the Gut-Lung Axis*). Eftersom tidigare studier visat på ökad risk för väsende andning hos barn var det också nödvändigt att se på eventuell påverkan på lungfunktionen, men uppföljande studier har inte visat att probiotika skulle ha någon effekt, vare sig gynnande eller hämmande.

Ett flertal meta-analyser avseende probiotika i allergiförebyggande syfte visar på en måttlig minskning av eksem men ingen effekt alls i fråga om allergier. Här ska vi komma ihåg att det råder en stor heterogenitet mellan studierna – det blir som att jämföra äpplen med päron.

När det kommer till prebiotika under de tidiga barnåren så har det gjorts ett flertal studier. I sammanhanget är det viktigt att komma ihåg att bröstmjolk kan variera stort avseende sammansättningen. Den tredje

största gruppen av komponenter i bröstmjolk är *oligosackarider* som bidrar med många potentiella fördelar för ammade barn. Kommerciella produkter är inte lika komplexa men prebiotika har potential att främja kolonisationen av bifidobakterier. Det kan också öka produktionen av kortkedjiga fettsyror, liksom ha nutritive och anti-inflammatoriska effekter, men med idag tillgänglig evidens är det väldigt osäkert om prebiotikasupplement kan minska risken för att utveckla allergier. Det krävs många fler studier för att kunna dra några säkra slutsatser.

Det finns förväntningar på att synbiotika, d v s en

kombination av pro- och prebiotika, ska ha en gynnsam effekt på kolonisationen av tarmbakterier, men det finns för närvarande inte många studier kring detta. Rådande expertis på området rekommenderar varken syn-, pro- eller prebiotika som prevention för allergier. Världsalergiorganisationen, WAO, slår fast att det finns en sannolik fördel i att använda probiotika i förebyggande av eksem, och vad det gäller prebiotika rekommenderas det till barn som inte enbart har fått bröstmjolk, medan det inte rekommenderas till barn som ammar.

Det som står klart är dock att variationen avseende tarmfloran kolonisation kan knytas till allergier, och att kosten har en grundläggande påverkan. Vidare har pre-, pro- och synbiotika potential att gynna en hälsosam kolonisation av tarmbakterier och positivt bidra till mognaden av immunförsvaret, vilket i sig kan ha samband med allergier. Men i brist på jämförbara studier i nuläget bör interventioner vara en fråga förbehållen forskningen.



KOALA är en holländsk kohortstudie där 2500 barn som följs från födsel till vuxen. Familjer med alternativa matvanor omfattas (t ex ekologisk och antroposofisk kosthållning). The Picnic av August Willem van Voorden

Introducing the synbiotic "Syneo" concept

Dr. Marleen van Ampting, som forskar vid *Danone Nutricia Research i Utrecht*, tog upp "det synbiotiska syneokonceptet", som utvecklats för patienter med komjölkallergi: När ett barn inte kan konsumera mjölk till följd av mjölkallergi, och i stället behöver mjölkersättning, finns det några ersättningar tillgängliga som erbjuder den rätta näringssammansättningen för spädbarn. Det håller på att ske ett skifte inom behandlingen av komjölkallergi, hävdar van Ampting:

– Tidigare var det gängse rådet att om du är allergisk mot komjölkprotein, håll dig borta från det! Men utifrån omfattande forskning och klinisk erfarenhet lägger vi numera mycket mer fokus på att hjälpa barnen med komjölkallergi intervensera i den så kallade "allergiska marschen" (*the Allergic March*), så att de rent av tolererar mjölk.

Utifrån forskning vet vi att tarmfloran ett mycket bra angreppsmiljö för att hjälpa barn med komjölkallergi. Det är känt från studier att de som har denna diagnos också har en annan uppsättning tarm-mikrober, både tidigt och senare i livet. Definitionen av dysbios varierar, men dysbios kan också variera i olika skeenden av livet. En del studier visar på en minskning av dysbios i mikrobiomet associerat till allergi hos dem som utvecklar allergi senare i livet. Men i en viss ålder är det inte kanske lika tydligt - det kan i stället bero på graden av diversitet i mikrobiotan.

– Men handlar det om diversitet i hela uppsättningen av mikrober eller bara hos en grupp bakterier? frågar sig van Ampting. De är som vi, väldigt lika. Vi är alla människor, vi äter mat, men samtidigt ser vi olika ut. Vi agerar olika och vi har särskilda förmågor.

van Ampting fokuserar på bifidobakterien. Det är känt att den förekommer i stor omfattning tidigt i livet hos friska barn som ammas, jämfört med andra barn. Hon tror att det rätta sättet att bistå barn som har komjölkallergi, och även andra allergier, är att med aminosyrabaserad ersättning introducera en probiotisk stam, som de vant sig vid att ha en låg förekomst av tidigt i livet, och dessutom förse stammen med den rätta "lunchboxen", så att den trivs och förökar sig. De handlar alltså om synbiotika.

Konceptet har inspirerats av bröstmjölk som har många hälsovinster, med ingredienser som oligosackarider och hälsosamma mikrober. Detta ligger till grund för att utveckla någonting för barn som inte kan ammas. För att komponera en "lunchbox som räcker hela dagen" används två olika fruktooligosackarider som skiljer sig i storlek. Den ena metaboliseras ti-

digt i det intestinala systemet, den andra senare. Bakteriestammen som tillsätts i synbiotikan är *Bifidobacterium breve* eftersom den finns i bröstmjölk och har visat sig mer effektiv i jämförelse med andra probiotikastammar. Man vet också att denna bakterie förekommer i mindre mängd hos barn med allergi. Stammen i det här fallet är isolerad från ett friskt barn och har valts ut för att den verkar stödja immunsystemet i en önskvärd riktning hos barn med allergi.

Säkerheten är också mycket viktig. Det handlar om sårbara patienter och det måste vara säkerställt att ersättningen inte kan åsamka någon skada. Det är känt att vissa probiotikabakterier producerar histamin vilket man inte vill utsätta allergiska barn för. Även toxikologiska tester har genomförts. Hittills har inga studier visat att ersättningen skulle vara skadligt i något avseende.

Utifrån studier kan man konstatera att kombinationen av aminosyrabaserad mjölkersättning med synbiotikaingredienser

är säkra. Därutöver gynnar den adekvat tillväxt och minskar allergiska symptom. Den är hypoallergen och är lämplig som kostbehandling för barn med komjölkallergi. Kommande studier ska visa hur ersättningen specifikt påverkar tarmfloran.

Active management of Food Allergy
Sist ut till podiet var Adam Fox vid *Evelina London Children Healthcare*, som redogjorde för aktiv allergibehandling.

Allergier ökar fortfarande i Storbritannien och beträffande ökningen av allergiska reaktioner som kräver sjukhusvård så handlar det i synnerhet om matallergier. Det sker även en ökning av multipla födoämnesallergier. Han beskriver det som en tydlig trend.

– Någonting som vi måste tänka på är hur vi hanterar allergier, menar Fox. Ny kunskap banar väg för ett nya förhållnings-sätt och nya strategier att förebygga

och behandla matallergi. Att genomdriva förändringar är svårt, men ibland tänker vi inte på hur vi ändå har förändrat vårt förhållningssätt på en relativt kort tid. För bara några år sedan, när ett barn testats och fått diagnosen allergi, sa vi bara åt dem vad de skulle undvika. Sedan bad vi dem att komma tillbaka om ett år, vi korsade våra fingrar, och hoppades att allergin skulle växa bort.

2003 började Fox och hans kollegor diskutera en mer aktiv behandling av födoämnesallergier. Skulle det vara möjligt att genomföras en aktiv tidig introduktion av allergen mat i syfte att inducera tolerans innan en allergi utvecklades? Efter att först ha talat med etikkommittén om att låta små barn vid 4 månaders ålder äta jordnötter drog de igång *the LEAP study*



Femme et enfant av Henri-Lebasque

(LEAP, *Learning Early About Peanut allergy*). Vid den här tiden löd rekommendationen från myndigheterna att inte ge någonting annat än bröstmjolk upp till sex månaders ålder, för att sedan påbörja avvänjning. 2015 publicerades studien som visade att spädbarns konsumtion av mat innehållande jordnötter faktiskt kan förebygga utveckling av allergi [se Dietistaktuellt #4.16]. Fox menar att vi idag kan lämna det tidigare, passiva förhållningssättet och i stället fråga oss:

– Här har vi en matallergi. Vad kan vi göra för att inte få mer av den? Vad kan vi göra för att den ska försvinna snabbare och vad kan vi göra för att minska risken att få andra födoämnesallergier?

Nu är vi verkligen på väg att förstå dessa frågor bättre. Men genom att arbeta med det här måste vi tänka på att vi leker med elden, även om dödsfall till följd av matallergi i Storbritannien är försvinnande ovanligt. Det är t ex 10 000 gånger mer sannolikt att dö i en bilolycka än att dö av sin matallergi. Men föräldrar vill förstås att deras barn ska vara helt säkra.

Det är både en utmaning och balansgång, och man måste naturligtvis vara mycket försiktig när man introducerar allergener hos barn som man vet att de är allergiska mot. Det kan också handla om att barnen tillhör en riskgrupp. Det är t ex känt att äggallergi kan föregå jordnötsallergi. Äggallergiker är sålunda en riskgrupp för att drabbas av jordnötsallergi.

I samband med LEAP-studien, jämte andra studier, började Fox och hans kollegor 2014 att tillämpa det som de kallar "*Active management of food allergy*", med utgångspunkt att det är bättre att göra någonting än att bara sitta och vänta. Det var faktiskt någonting som tilltalade föräldrar i högre grad eftersom föräldrar i regel vill göra någonting, och därmed öka kontrollen över någonting som de inte alls har kontroll över.

Förändringen i hanteringen av födoämnesallergier vill Fox med kollegor alltså styra från passivt avvaktande till aktiv allergibehandling: Aktiv, tidig introduktion av allergener, anteciperande tester, aktiv toleransinduktion samt aktiv riskbedömning.

Men med detta följer också en annan utmaning:

– Genom att göra det vi gör så har vi gjort behandlingsproceduren mycket mer komplex och komplicerad, med många fler nyanser än vad som fanns innan, menar Fox.

En aktiv behandlingsprocedur är utmärkt i en situation där patienten träffar en allergispecialist på en allergiklinik, men en helt annan sak när patienten bara har möjlighet att träffa en husläkare utan särskilda kunskaper om allergier. Det är svårt att få tag i läkare som kan göra tester på barn och påbörjas testerna försent riskerar de i stället göra dem allergiska.

Eftersom det är svårt att genomföra förändringar har Fox anammat **Richard Thalers** (nobelpristagare i ekonomi 2017) "knuff-teori" (*nudge-theory*).

– Om det föreligger ett riktigt komplext system så går det inte att med enkla förändringar nå fullständiga resultat. Man får i stället göra små, små knuffar i en viss riktning och sedan utvärdera dessa. Detsamma gäller för mig, säger Fox.

Han menar att det inte kommer att finnas en välling som gör att ingen får allergi mer. Systemet är alltför komplext. Men det man kan göra är att se till att människor får mindre allergi än vad de annars skulle ha fått, eller att människor som har redan fått allergi växer ifrån den lite snabbare. Där skulle pro-, pre-,

och synbiotika kunna hjälpa till att nå bättre resultat.

Det är uppenbart att probiotika är något som engagerar många föräldrar. En trend som har kommit är s k "*seeding*", en metod som går på att barn som just förlöst med kejsarsnitt smörjs in med sekret från mammans vagina, även näsa och mun, i syfte att överföra så många vaginala bakterier som möjligt till den nyfödde. Det finns inget bevis för att det skulle hjälpa, och det är ingenting som rekommenderas, menar Fox, men det är förmodligen något vi kommer att få se mer av framöver.

När det kommer till toleransinduktion finns det också studier som visar att barn kan växa ur mjölk- eller äggallergi genom att konsumera upphettad mjölk eller tillagade ägg, men dessa är inte helt oproblematiska och dessutom alldeles för få. Mer forskning och fler jämförande studier krävs. Goda resultat skulle kunna ge vid handen att det är en bra idé att var och en börjar äta mycket ägg. Problemet är bara att patienternas reaktioner varierar – en del får inga medan andra får allvarliga reaktioner. Toleransinduktion kräver försiktighet och att göra det på egen hand säger heller ingenting om hur allergisk man är.

Rådet som Fox och hans kollegor erbjuder är riskbedömning (*risk assesment*). Om barnet inte har instabil astma eller har haft svåra reaktioner tidigare så går det i allmänhet att äta allergen föda så länge mediciner finns lättillgängliga, och annan hjälp finns att tillgå om något skulle hända. Under andra omständigheter är det klokt att vara mer försiktig.

Det finns studier som uppvisar goda resultat med upphettade livsmedel, men att låta stora mängder barn göra ett provokationstest (*challenge test*), med t ex upphettad mjölk (*baked milk*), under experters överinseende är inte genomförbart i praktiken. I Storbritannien har man utarbetat en bred klassificering där barn som inte har haft några allvarligare reaktioner eller har astma får prova upphettad mjölk hemma. I Storbritannien är det vanligt att föräldrar tar med barnet i bilen och introducerar allergen föda på sjukhusparkeringen utanför akutmottagningen. Dödsfall som orsakats av födoämnesallergi är så försvinnande få att det är i det närmaste omöjligt att forska på.

På frågan om vad som är den bästa strategin för att eliminera eller förändra nuvarande råd för introduktion av föda svarade Adam Fox "I don't know". Han menar att akademiker ofta har en orealistisk bild av vad som går att förändra i praktiken, ute vid frontlinjen, och ute i primärvården är det svårt att övertyga husläkarna om vikten av att genomföra förändringar. De är ofta fokuserade på annat som diabetes, cancer, hjärtsjukdomar. Ofta är de helt enkelt inte intresserade. Detta är en utmaning. Det som krävs är tydligt ledarskap inom folkhälsan. Men det är svårt att nå ut med råd, särskilt med råd som är så nyanserade beträffande risker.

Adam Fox tror dock på en framtid där allergier kommer att förebyggas med hjälp av tidig introduktion av allergen föda. Mikrobiell dysbios kommer också vara en måltavla i allergibehandling, med insatser av pro-, pre-, och synbiotika.

Med dessa ord avslutades symposiet. Sammanfattningsvis kan det konstateras att många intressanta studier genererat ny kunskap men också att vägen till detaljerad förståelse av orsaksambanden fortfarande är väldigt lång. Klart är att tarmfloran är en huvudspelare, och därmed också kosten. Men vilken roll den har är fortfarande omgivet av frågetecken.

DA