

Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES) bij kinderen.

Leidraad voor kinderartsen.

Versie datum: februari 2020

Colofon:

Deze richtlijn is gebaseerd op een internationale consensus richtlijn over FPIES welke is gepubliceerd in 2017⁽¹⁾ en vertegenwoordigt het standpunt over FPIES van de sectie kinderallergologie (SKA) van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) en de Diëtisten Alliantie Voedsel Overgevoeligheid (DAVO).

Samenstelling van de auteurs:

Eva Koffeman, kinderarts- allergoloog i.o., Wilhelmina kinderziekenhuis, Utrecht.

Anders van Thuijl, kinderarts-allergoloog, Spaarne Gasthuis, Haarlem.

Irene Kok, diëtiste, Wilhelmina kinderziekenhuis, Utrecht.

Totstandkoming:

Deze leidraad is in 2019 schriftelijk becommentarieerd en vervolgens geautoriseerd door zowel de sectie kinderallergologie (SKA) van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) als de Diëtisten Alliantie Voedsel Overgevoeligheid (DAVO). Over deze commentaren is in de SKA-DAVO-vergadering van mei 2019 gesproken en de commentaren zijn daarna doorgevoerd. In de vergadering van januari 2020 is de Leidraad in zijn geheel goed gekeurd.

De auteurs hebben geen relaties met farmaceutische industrieën. Eva Koffeman krijgt voor onderzoek naar milde niet-IgE gemedieerde koemelkallergie (niet FPIES) bij zuigelingen een bijdrage van Nutricia Research (voedingsindustrie) in het kader van een TKI/ Health Holland beurs. Dit is besproken in de SKA-DAVO en is door de

vergadering geïdentificeerd als “geen sprake van belangenverstrengeling bij de totstandkoming van deze leidraad”.

Inhoudsopgave

1. Samenvatting
2. Uitgangsvragen
3. Populatie
4. Gebruikers
5. Inleiding
 - a. Klinische presentatie van FPIES
 - b. Prevalentie en prognose van FPIES
 - c. Uitlokkende factoren van FPIES
 - d. Co-allergieën
 - e. Pathofysiologie
6. Diagnostiek
 - a. Acute FPIES
 - b. Chronische FPIES
 - c. Aanvullend onderzoek
7. Behandeling
 - a. Acute reactie
 - b. Noodplan
8. Dieet
 - a. Koemelk geïnduceerde FPIES
 - b. Introductie bijvoeding
 - c. Introductie soja bij koemelk geïnduceerde FPIES
9. Follow-up/ prognose
 - a. Evaluatie van de ontwikkeling van tolerantie
 - b. Voedselprovocaties

c. A-typische FPIES en voedselprovocaties

d. Interpretatie van de uitkomst van een voedselprovocatie test

10. Toekomst

11. Referenties

12. Bijlage 1. Voorbeeld brief noodplan Acute FPIES.

13. Bijlage 2. Voorbeelden provocatie schema's

14. Bijlage 3. Provocatieschema atypische FPIES

1. Samenvatting

Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES) is een niet-IgE-gemedieerde voedselallergie met een potentieel ernstig beloop. Tot op heden is de wetenschappelijk kennis over FPIES beperkt en bestaat er nog geen leidraad voor de Nederlandse praktijk. In dit artikel wordt een leidraad gepresenteerd welke als doel heeft de clinicus in Nederland handvatten te geven om een FPIES te herkennen, diagnosticeren en behandelen. Deze leidraad is gebaseerd op een internationale consensus richtlijn over FPIES welke is gepubliceerd in 2017⁽¹⁾ en vertegenwoordigt het standpunt over FPIES van de sectie kinderallergologie (SKA) van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) en de Diëtisten Alliantie Voedsel Overgevoeligheid (DAVO).

2. Uitgangsvragen

- Hoe wordt FPIES herkend?
- Hoe wordt de diagnose FPIES gesteld?
- Hoe wordt een FPIES-reactie behandeld?
- Welk noodplan krijgen verzorgers van een patiënt met FPIES?
- Met welke co-allergieën moet worden rekening gehouden bij een patiënt met FPIES?
- Wat zijn de dieetadviezen bij FPIES?
- Wat zijn de adviezen rondom starten bijvoeding bij FPIES?
- Welke follow-up is nodig voor patiënten met FPIES?
- Hoe wordt een provocatie bij FPIES uitgevoerd?
- Waar wordt een provocatie bij FPIES uitgevoerd?
- Wat is de rol van de diëtist bij de zorg voor een patiënt met FPIES?

3. Populatie

Jonge kinderen (0-5 jaar) in Nederland met de verdenking FPIES

4. Gebruikers

Kinderartsen en diëtisten.

5. Inleiding

Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES) is een niet-IgE-gemedieerde voedselallergie met een potentieel ernstig beloop. De algemene kennis over FPIES is nog beperkt. FPIES werd halverwege de jaren 70 voor het eerst als ziektebeeld herkend en gedefinieerd.⁽²⁾ Tot op heden zijn er geen hoogkwalitatieve studies verricht welke inzicht geven in de prevalentie, pathofysiologie, diagnostiek en behandeling van FPIES. Om de clinicus te voorzien van een leidraad voor de zorg van patiënten met FPIES werd in 2017 een internationale werkgroep samengesteld welke aan de hand van een uitgebreide literatuurstudie een consensus richtlijn over FPIES heeft gepubliceerd in *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*.⁽¹⁾ In dit u voorliggende artikel wordt een Nederlandse leidraad voor FPIES gegeven, welke gebaseerd is op deze internationale gepubliceerde richtlijn. De leidraad heeft als doel de clinicus in de Nederlandse praktijk te voorzien van handvatten om FPIES te herkennen, diagnosticeren en behandelen en vertegenwoordigd het standpunt over FPIES van de sectie kinderallergologie (SKA) van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) en de Diëtisten Alliantie Voedsel Overgevoeligheid (DAVO). In dit artikel zal naar de internationale richtlijn verwezen worden met de afkorting ICR (Internationale Consensus Richtlijn).

5a. Klinische presentatie van FPIES

Acute FPIES presenteert zich typisch op de zuigelingenleeftijd met herhaaldelijk braken dat begint ongeveer 1 tot 4 uur na inname van een specifiek allergeen. Het braken wordt vaak in combinatie gezien met extreme lethargie, bleekheid en hemodynamische instabiliteit met hypotensie in tenminste 15% van de reacties.^(3, 4)

Later in het beloop (5-10 uur na inname van de voeding) wordt vaak waterige en/ of bloederige diarree gezien. Ernstige reacties presenteren zich vaak als een sepsis-achtig beeld en gaan vaak gepaard met hypothermie, neutrofilie, methemoglobinemie en metabole acidose.⁽⁵⁻⁷⁾ De acute klachten verdwijnen binnen 24 uur na eliminatie van het uitlokkende allergeen uit het dieet. Patiënten met acute FPIES zijn klachtenvrij als zij het eliminatiedieet adequaat volgen en maken daarbij een normale groei door. De ICR heeft diagnostische criteria opgesteld waaraan moet worden voldaan om de diagnose FPIES te stellen (zie tabel 1); deze criteria worden verderop in deze leidraad toegelicht (zie paragraaf “diagnostiek”).

In de literatuur wordt een onderscheid gemaakt tussen het acute en het chronische fenotype van FPIES.^(1, 3, 4) Chronische FPIES is minder goed geclassificeerd dan acute FPIES en is voornamelijk beschreven bij kinderen jonger dan 4 maanden oud met zuigelingenvoeding op basis van koemelk en/ of soja. Deze vorm van FPIES is zeldzaam en lijkt meer te worden gediagnostiseerd in Japan en Korea.^(8, 9) Chronische FPIES-klachten ontstaan door regelmatige inname van het uitlokkende allergeen en bestaan uit chronisch of intermitterend braken, waterige diarree en een afbuigende groei (failure to thrive). Ernstige chronische FPIES kan worden gecompliceerd door hypo-albuminemie, dehydratie en hypovolemische shock.^(1, 8) De klachten verdwijnen binnen 3 tot 10 dagen na starten met een eliminatiedieet, echter herintroductie van het uitlokkende allergeen kan leiden tot een beeld van acute FPIES. Er zijn maar weinig data over chronische FPIES bekend en daarom richten wij ons in deze leidraad op acute FPIES. Waar FPIES wordt geschreven, bedoelen wij ‘acute FPIES’, tenzij anders vermeld.

5b. Prevalentie en prognose van FPIES

Er zijn nog geen goede data over de prevalentie van FPIES beschikbaar. De enige data komen voort uit een prospectieve geboortecohort studie verricht in Israël.⁽¹⁰⁾ Deze studie vond een prevalentie van FPIES met koemelk bij zuigelingen van 0.34% (3 per 1000 pasgeborenen in één ziekenhuis); in dezelfde populatie werd een prevalentie van IgE-gemedieerde koemelkallergie van 0.5% gevonden. FPIES op koemelk en soja presenteert zich typisch op een jongere leeftijd (mediaan tussen de 3 en 5 maanden oud) dan FPIES op vaste voeding (5-7 maanden oud).

FPIES heeft een gunstige prognose, vrijwel iedere patiënt ontwikkelt tolerantie in de eerste levensjaren. In het geboortecohort uit Israël wordt beschreven dat 75% van zuigelingen met een koemelk geïnduceerde FPIES tolerantie ontwikkelt op de leeftijd van 1 jaar, 89% bij de leeftijd van 2 jaar en 94% op de leeftijd van 3 jaar oud.⁽¹⁰⁾ Dezelfde studie komt op een gemiddelde leeftijd voor het ontwikkelen van tolerantie voor soja uit van ongeveer 12 maanden oud. Daarentegen wordt in grotere Amerikaanse case report series voor koemelk geïnduceerde FPIES een gemiddelde leeftijd voor de ontwikkeling van tolerantie van 5.1 jaar genoemd.^(3, 4)

Over de ontwikkeling van tolerantie voor vaste voeding is minder bekend, maar deze lijkt later plaats te vinden. De grotere Amerikaanse case studies beschrijven een gemiddelde leeftijd voor de ontwikkeling van tolerantie voor granen van bijna 3 jaar, voor andere vaste voeding zoals groente, fruit en vlees van 3.5 jaar en voor vis van 5.5 jaar.⁽³⁾ Ondanks dat de meeste kinderen tolerantie ontwikkelen voor de schoolleeftijd, is persisterende FPIES tot op volwassen leeftijd ook beschreven.^(3, 11)

5c. Uitlokkende factoren van FPIES

FPIES-reacties ontstaan wanneer een nieuw allergeen wordt toegevoegd aan het dieet. De reacties kunnen worden uitgelokt door één of meerdere allergenen in de voeding. In Nederland is koemelk-geïnduceerde FPIES de meest voorkomende vorm van FPIES, maar ook andere allergenen komen regelmatig voor. Wereldwijd zijn de meest voorkomende allergenen voor FPIES koemelk, soja, haver en rijst.^(10, 12) Voorbeelden van andere allergenen die FPIES kunnen uitlokken zijn andere granen (tarwe, gerst), kippenei, fruit (appel, peer, banaan, sinaasappel, perzik), groentes (zoete aardappel, pompoen, aardappel), vlees (gevogelte, rund- en varkensvlees), vis (kabeljauw, zalm, tonijn), peulvruchten (zoals sojabonen, pinda), schaal- en schelpdieren (garnaal, krab, kreeft, coquilles). FPIES-reacties veroorzaakt door expositie aan het allergeen via borstvoeding zijn zeldzaam (< 5% in de meeste studies).^(3, 4, 13-15)

In de literatuur zijn er aanwijzingen dat er verschillen zijn in FPIES-allergenen tussen continenten. Zo wordt in Spanje en Italië vis als uitlokkende factor van FPIES vaker beschreven dan elders.^(16, 17) Meerdere factoren worden genoemd als verklaring voor deze geografische variatie, zoals verschillen in de populatie van de bestudeerde case series, aanwezigheid van atopie, borstvoeding en verschillen in dieet, en nog te ontdekken genetische factoren.^(10, 12, 18, 19)

5d. Co-allergieën

Specifieke oorzakelijke allergenen van FPIES zijn geassocieerd met een verhoogd risico op een FPIES met een ander allergeen (zie tabel 2); deze associaties zullen in deze leidraad “co-allergieën” worden genoemd. De gevonden percentages van co-allergieën komen voornamelijk voort uit retrospectieve, internationale studies verricht in tertiaire allergie centra.^(1, 10, 12) De resultaten van deze studies laten verschillen zien in het voorkomen van co-allergieën tussen continenten. De meeste zuigelingen en kinderen met FPIES (60-70%) reageren op één soort allergeen (voornamelijk koemelk), ongeveer 20-30% reageert op 2-3 soorten allergenen en ongeveer 10% reageert op 4 of meer soorten allergenen. Deze data moeten met enige voorzichtigheid worden geïnterpreteerd, omdat de gegenereerde data worden gehaald uit populatie studies verricht in één ziekenhuis welke veelal patiënten bevatten met een meer ernstige vorm van FPIES. Het is vooralsnog onduidelijk of deze percentages van co-allergieën ook van toepassing zijn op de Nederlandse populatie. Wel worden ook in Nederland patiënten gezien met FPIES voor meer dan een voedingsmiddel.

Voedingsmiddel	Co-allergeen	Kans op co-allergie
Koemelk	Soja	<30-40%
	Andere vaste voeding	<16%
Soja	Koemelk	<30-40%
	Andere vaste voeding	<16%
Vaste voeding (elke)	Andere vaste voeding	<44%
	Koemelk of soja	<25%
Peulvruchten	Soja	<80%
Granen	Andere granen	Ca. 50%
Gevogelte (kip, kalkoen)	Ander gevogelte	<40%

Tabel 2: Risico op co-allergie bij FPIES.

Kans op het bestaan van acute FPIES op een ander voedingsmiddel (co-allergeen), uitgesplitst per allergeen. Deze tabel is gebaseerd op met name studies verricht in de Verenigde Staten;⁽¹⁾ Nederlandse data zijn nog niet bekend.

Co-allergie koemelk en soja

Amerikaanse studies beschrijven dat ongeveer 40% van de zuigelingen met koemelk geïnduceerde FPIES ook een FPIES-reactie krijgt bij expositie aan soja; deze co-allergie lijkt voornamelijk voor te komen in de eerste 3-6 levensmaanden.^(1, 10, 12) Opvallend is dat deze co-allergie in studies afkomstig uit Australië, Israël en Italië niet wordt gezien.⁽¹⁾ Dit verschil in prevalentie van co-allergie zou verklaard kunnen worden doordat in de Verenigde Staten zuigelingenvoeding op soja basis veel vaker wordt gebruikt als vervanger van koemelk dan in Europa of Australië. In Nederland is ons

nog geen geval van gecombineerde koemelk- en soja-FPIES bekend, maar is tot nu toe de introductie van soja bij koemelk-FPIES veelal uitgesteld tot na de leeftijd van 12 maanden.

5e. Pathofysiologie

De pathofysiologie van FPIES is nog grotendeels onbekend. Omdat de diagnose FPIES wordt gesteld op basis van klinische criteria, zijn er weinig studies verricht waarin bipten zijn onderzocht van patiënten met een bewezen FPIES. In één studie zijn bipten uit het duodenum van 28 zuigelingen met koemelk-geïnduceerde FPIES genomen.⁽²⁰⁾ Deze bipten tonen oedeem van de mucosa, atrofie van de villi en diffuse infiltratie van inflammatoire cellen zoals neutrofielen en eosinofielen bij alle patiënten. Overige studies naar FPIES hebben zich voornamelijk gericht op het onderzoeken van de specifieke T-cel en humorale respons in perifere bloed.⁽²¹⁻²³⁾ Een van de belangrijkste hypothesen bij FPIES dusver is dat een specifieke T-cel respons verantwoordelijk is voor het tot stand komen van een inflammatoire reactie in de darmwand, welke op zijn beurt een verhoogde permeabiliteit veroorzaakt en gevolgd wordt door een shift van vocht van extra- naar intraluminaal. Hoewel in de eerste studies in perifere bloed aanwijzingen werden gevonden dat de specifieke T-cel respons inderdaad een rol zou kunnen spelen bij FPIES, laten de meer recente studies juist tegenstrijdige resultaten zien.⁽²⁴⁾ Dat T-cellen mogelijk een ondergeschikte rol spelen bij FPIES blijkt onder andere uit het gevonden gebrek aan specifieke humorale immunrespons in de meest recente studies, alsmede dat er geen verschil werd gevonden in de mate van antigen-specifieke proliferatie en (Th2 gemedieerde) cytokine productie tussen kinderen met actieve FPIES en gezonde controles.^(21, 22)

Concluderend hebben de tot nu toe verrichte studies naar de rol van de zowel de specifieke T-cel respons als de humorale respons bij FPIES nog niet geresulteerd in een duidelijke pathofysiologische verklaring voor het ontstaan van FPIES.

6. Diagnostiek

6a. Acute FPIES

Acute FPIES wordt gediagnosticeerd door de criteria uit de ICR te volgen (tabel 1). Er dient altijd sprake te zijn van braken 1-4 uur na ingestie van het verdachte allergeen en dit dient gepaard te gaan met tenminste 3 minor criteria zoals genoemd in de tabel. Belangrijk is dat huidafwijkingen of respiratoire symptomen een acute FPIES per definitie uitsluiten. In dat geval dient gedacht te worden aan een IgE-gemedieerde anafylaxie. Indien aan de gestelde criteria voor FPIES wordt voldaan is de diagnose rond en bestaat er geen indicatie voor het verrichten van een voedselprovocatietest om de diagnose te stellen, tenzij er twijfel is over de diagnose. Een acute FPIES-reactie kenmerkt zich door braken en een circulatoire insufficiëntie en kan daarom eenvoudig verward worden met andere acute ziektebeelden zoals sepsis, gastro-enteritis, volvulus of malrotatie, pylorushypertrofie of een verhoogde intracraniale druk. Uiteraard dient bij iedere patiënt de differentiaaldiagnose nauwkeurig nagegaan te worden. Waar nodig dient aanvullend onderzoek te worden verricht om andere oorzaken van het braken aan te tonen of uit te sluiten. Alleen met een gerichte voedingsanamnese komt de behandelaar een FPIES op het spoor. Het is daarom van belang dat de criteria van acute FPIES breed bekend zijn.

Acute FPIES

Major criterium

Braken 1-4 uur na ingestie voedingsmiddel EN het ontbreken van klassieke IgE-gemedieerde huidafwijkingen en respiratoire klachten

Minor criteria:

1. Opnieuw herhaaldelijk braken bij ingestie van hetzelfde voedingsmiddel
 2. Herhaaldelijk braken 1-4 uur na ingestie van een ander voedingsmiddel
 3. Extreme lethargie na ingestie
 4. Extreme bleekheid na ingestie
 5. Noodzaak tot SEH-bezoek
 6. Noodzaak tot intraveneus vocht
 7. Diarree binnen 24 uur na ingestie (meestal binnen 5-10 uur)
 8. Hypotensie
 9. Hypothermie
-

Tabel 1: Diagnostische criteria voor Acute FPIES.

De diagnose acute FPIES kan gesteld worden indien er sprake is van in ieder geval het major criterium en tenminste 3 minor criteria.

6b. Chronische FPIES

De ICR beschrijft ook criteria voor chronische FPIES. Deze zijn ruim gedefinieerd, waardoor het onderscheid met andere ziektebeelden zoals niet-IgE gemedieerde koemelkallergie en coeliakie wellicht onduidelijk is. Een handvat hierbij is om chronisch braken met afbuigende groei als kernsymptomen te zien. Het herkennen van deze groep patiënten is van belang omdat zij mogelijk een verhoogde kans hebben op acute FPIES-reacties als het allergeen na een periode van eliminatie wordt geherintroduceerd. Wij adviseren bij patiënten met een koemelkallergie die wordt gekenmerkt door chronisch braken en failure to thrive dan ook een klinische provocatie en geen thuisintroductie van koemelk.

6c. Aanvullend onderzoek

Advies is om bij patiënten met (verdenking op) FPIES sensibilisatie onderzoek tegen het uitlokkend allergeen te verrichten (middels bepalen van specifiek IgE in het serum of het verrichten van een subcutane huidpriktest). De meeste patiënten met FPIES zijn niet gesensibiliseerd voor het uitlokkende allergeen. De subgroep van patiënten met FPIES die wel sensibilisatie heeft voor het uitlokkende allergeen wordt “atypische FPIES” genoemd. Er is beschreven dat kinderen met atypische FPIES later tolerantie ontwikkelen dan kinderen zonder sensibilisatie voor het uitlokkende allergeen.⁽¹⁾ In de groep met atypische FPIES bestaat er bovendien een verhoogd risico dat het klinisch beeld van FPIES in de toekomst overgaat in IgE-gemedieerde reacties op het uitlokkend allergeen.⁽³⁾ Bij provocaties wordt bij atypische FPIES daarom een aangepast provocatieschema gevolgd, zie ‘voedselprovocaties’.

Bij acute FPIES reacties kan het waardevol zijn om nog extra aanvullend onderzoek te verrichten, zeker als de diagnose nog niet vast staat; adviezen hiervoor leest u verderop in dit artikel (zie '[Interpretatie van de uitkomst van de provocatietest](#)').

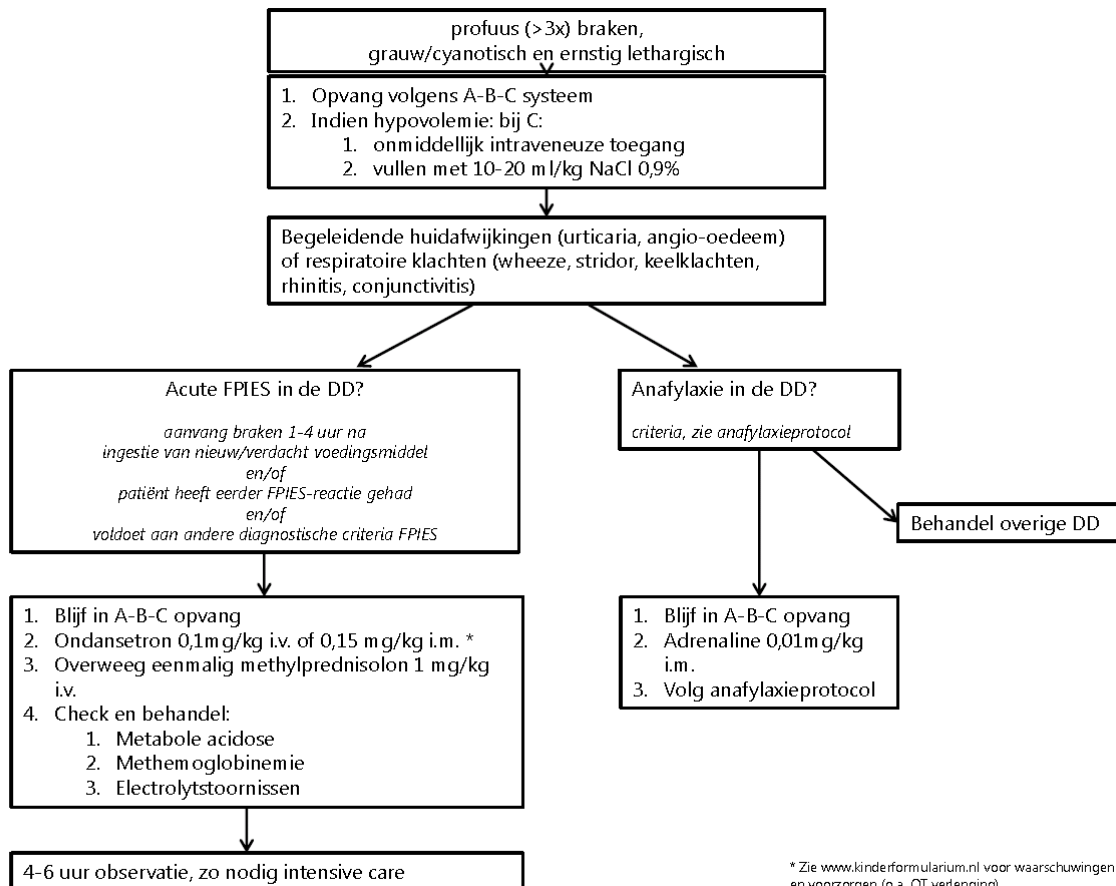
7. Behandeling

7a. Acute reactie

Een acute FPIES-reactie is een spoedeisende aandoening. Door het soms grote vochtverlies in zeer korte tijd, leidt 15% van de reacties tot hemodynamische instabiliteit en hypotensie.⁽¹⁾ Figuur 1 toont een stroomschema voor de acute opvang van FPIES. De patiënt dient te worden opgevangen volgens de APLS-richtlijnen, waarbij het A-B-C systeem gevolgd wordt. Bij ernstige reacties is een intraveneuze toegang noodzakelijk voor de behandeling van een hypovolemische shock. Medicamenteus kan ondansetron het braken binnen 15-30 minuten verminderen.^(25, 26) Overweeg bij ernstige reacties methylprednisolon intraveneus te geven. Het bewijs voor de effectiviteit hiervan is echter beperkt.⁽²⁷⁾ Bij milde reacties kan overwogen worden te starten met orale rehydratie na een orale gift ondansetron.

Adrenaline is niet effectief bij een acute FPIES-reactie. Echter, zoals hierboven benoemd, een klein deel van de FPIES-patiënten reageert bij latere reacties met IgE-gemedieerde symptomen of zelfs anafylaxie. Bij IgE-gemedieerde symptomen en respiratoire of circulatoire bedreiging dient de reactie als anafylaxie behandeld te worden, waarbij adrenaline de hoeksteen is van de behandeling (zie hiervoor anafylaxie-richtlijnen).

Bij ernstige acute FPIES-reacties kunnen metabole acidose, methemoglobinemie en elektrolytstoornissen optreden. Controleer hier laagdrempelig op en behandel waar nodig.



Figuur 1.

Opvang Acute FPIES.

7b. Noodplan

Ouders dienen voorgelicht te worden over het handelen bij een acute FPIES-reactie bij accidentele inname van het uitlokkende allergeen in de toekomst. Een acute FPIES-reactie dient als levensbedreigend beschouwd te worden en daarom dient de patiënt

laagdrempelig op een SEH gepresenteerd te worden voor intraveneuze rehydratie. Het verdient aanbeveling dat ouders ondansetron oraal in huis hebben om dit direct toe te kunnen dienen. Een adrenaline auto-injector hoort niet tot de standaard noodset bij FPIES, maar kan bij bepaalde patiënten (zoals met atypische FPIES) worden overwogen. Het is aan te raden om ouders een geschreven noodplan op papier mee te geven, zie een voorbeeldbrief in bijlage 1.

8. Dieet

Net als bij andere niet-IgE en IgE-gemedieerde voedselallergieën is ook bij FPIES het vermijden van het allergeen het belangrijkste dieetadvies. Het allergeen wordt gemeden, evenals producten waarbij het allergeen als ingrediënt vermeld staat op de verpakking. Producten met waarschuwingen voor sporen hoeven niet te worden gemeden.⁽²⁸⁾

8a. Koemelk-geïnduceerde FPIES

Bij een koemelk-geïnduceerde FPIES is vanzelfsprekend het advies om koemelk (en andere dierlijke melken, zoals geitenmelk en schapenmelk) te mijden.⁽¹⁾ Indien het een zuigeling betreft is moedermelk de eerste keuze. Hierbij hoeft de moeder koemelk niet uit haar voeding te elimineren. Indien de FPIES-gerelateerde klachten niet verbeteren kan dit alsnog worden overwogen. Wanneer moedermelk niet mogelijk is wordt geadviseerd te starten met een intensief hydrolysaat. Geschat wordt dat ca. 10-20% van de patiënten aanhoudend klachten houdt na het overstappen op een intensief hydrolysaat; advies is aan deze patiënten een voeding op basis van aminozuren voor te schrijven.

Bij koemelk-geïnduceerde FPIES dient ook hoogverhitte melk (ook wel 'baked milk' genoemd) te worden gemeden. Onderzoek zal nodig zijn voordat hierover een advies gegeven kan worden. Indien patiënten voedingsmiddelen met hoogverhitte melk op moment van diagnose zonder klachten gebruiken kan dit worden gecontinueerd.

8b. Introductie bijvoeding

Koemelk-geïnduceerde FPIES wordt vaak gediagnosticeerd voordat een start is gemaakt met de introductie van bijvoeding. Het is van belang om de introductie van bijvoeding niet uit te stellen om voedingsproblemen en allergieën op latere leeftijd te voorkomen.

Uit de tot dusver opgedane ervaring in de Nederlandse klinische praktijk blijkt dat het over het algemeen niet nodig is alle voedingsmiddelen met een beschreven hoger risico op een co-allergie klinisch te provoceren of introduceren. Tabel IX van de ICR is naar onze mening te conservatief. Een afweging per patiënt zal echter moeten worden gemaakt o.b.v. de individuele casus (ernst, een of meerdere allergenen) en de bekende literatuur (tabel 2). Het is vaak zinvol te overleggen met een expertisecentrum of voor dieetadvies te verwijzen naar een gespecialiseerde diëtist met ervaring op het gebied van zowel voedselallergie als FPIES. Indien gekozen wordt voor thuisintroducties van nieuwe voedingsmiddelen, is het verstandig om, vanwege het late ontstaan van klachten, vroeg op de dag te starten. Advies kan worden gegeven om een voedingsmiddel stapsgewijs in drie dagen thuis te introduceren, waarbij uiteindelijk een leeftijd adequate portie wordt bereikt (dag 1: ¼ portie; dag 2: ½ portie; dag 3: 1 portie).

8c. Introductie soja bij koemelk-geïnduceerde FPIES

Ons advies is om bij zuigelingen met een koemelk geïnduceerde FPIES de introductie van soja niet uit te stellen, maar voor de 12 maanden te laten plaatsvinden, omdat soja vanaf 12 maanden een goede eiwitbron is in plaats van een hydrolysaat. Overweeg om gezien het beschreven risico op een co-allergie (bij zuigelingen tot 12-18 maanden) deze introductie op een provocatie-unit te laten plaatsvinden. Indien de patiënt al boven de 18 maanden is, is een thuisintroductie te verdedigen op basis van de eerder in dit artikel genoemde ervaring in Nederland. In de komende jaren zal moeten worden geëvalueerd aan de hand van nieuwe gegevens over de Nederlandse populatie van koemelk-geïnduceerde FPIES-patiënten of soja ook op de jongere leeftijd thuis kan worden geïntroduceerd.

9. Follow-up/ prognose

9a. Evaluatie van de ontwikkeling van tolerantie

Om te achterhalen of een patiënt tolerantie heeft ontwikkeld voor een uitlokkend allergeen van FPIES, is een orale voedselprovocatietest nodig. Het juiste tijdstip hiervoor is op basis van de beperkte data uit de literatuur niet gemakkelijk te bepalen. De ICR adviseert om hiervoor een interval van 12-18 maanden na de laatste reactie aan te houden. Voor vaste voeding lijkt de ontwikkeling van tolerantie later op te treden dan voor koemelk en soja, daarom wordt in de ICR een langer interval geadviseerd (3-5 jaar). De data zijn nog te beperkt om een goed advies te geven over dit interval. Per patiënt zal moeten worden afgewogen wat een juist tijdstip voor (opnieuw)

provoceren is. Advies is wel om voorafgaand aan elke provocatie opnieuw sensibilisatie onderzoek te verrichten. Een klinische conversie van een FPIES-fenotype naar een atypische FPIES of een IgE-gemedieerde allergie is beschreven en dit heeft consequenties voor het provocatieschema (zie 'voedselprovocaties').⁽³⁾

9b. Voedselprovocaties

Voedselprovocaties bij FPIES zijn meestal niet geïndiceerd voor het stellen van de diagnose, maar spelen wel een belangrijke rol bij het bepalen of reeds tolerantie is opgetreden. Ook kunnen er redenen zijn om risicoproducten die nog niet geïntroduceerd zijn te provoceren, zoals hierboven beschreven.

Een FPIES-provocatie is een hoog risico provocatietest omdat er een kans is van 15% op het ontstaan van een hypovolemische shock. Daarnaast bestaat de mogelijkheid dat er alsnog een IgE-gemedieerde reactie optreedt, met name bij kinderen met atypische FPIES. Het medisch personeel dat de provocatie uitvoert dient in staat te zijn een acute FPIES-reactie en een anafylaxie op het acute moment van elkaar te onderscheiden zodat de juiste behandeling wordt ingezet. Het advies is daarom om FPIES-provocaties te verrichten in een expertisecentrum.

Bij FPIES wordt een open provocatie test geadviseerd omdat in de regel een FPIES-reactie leidt tot duidelijke objectieve klachten. De patiënt dient voorafgaand aan de provocatietest te worden voorzien van een intraveneuze toegang, zodat bij een acute reactie direct intraveneus zowel vocht als medicatie kan worden toegediend. Daarnaast is het advies om bij het inbrengen van het infuus voorafgaand aan de provocatie test bloed af te nemen voor het bepalen van een volledig bloedbeeld met leukocyten differentiatie.

FPIES provocaties worden in de regel uitgevoerd in 3 stappen met tussen elke stap een observatie periode van 30 minuten. De ICR geeft het advies om als dosis 0,06-0,6 gram/kg eiwit in 3 gelijke porties te geven. De drempel bij de initiële reactie dient bij de anamnese uitgevraagd te worden. Bij een patiënt met reacties op kleine hoeveelheden allergeen in het verleden moet overwogen worden om met een lagere dosering te beginnen. In de literatuur zijn ook andere FPIES-provocatieprotocollen beschreven. Voorbeelden hiervan zijn onder andere om de gehele dosis in één keer te geven⁽¹⁾ of te beginnen met 1/3 van een leeftijdsadequate portie gevolgd door thuisintroductie.⁽²⁹⁾ Op basis van de ICR is door de diëtisten van DAVO een praktische vertaalslag voor de provocatieschema's gemaakt (zie bijlage 2). Uitgangspunt is hierbij dat voor alle leeftijdscategorieën een leeftijdsadequate portie wordt gehaald. De schema's zijn ontworpen voor kinderen vanaf 10 kg/1 jaar, indien het kind eerder wordt geprovoceerd, zal het provocatieschema daarop moeten worden aangepast. Vanwege de te verwachten late klachten wordt er een observatieperiode van minimaal 4 uur na de laatste dosis geadviseerd. Wanneer in de voorgeschiedenis de klachten later zijn opgetreden dient de observatieperiode te worden verlengd. Indien de provocatie ongecompliceerd verloopt kan de patiënt het allergeen thuis introduceren in het dieet. Wanneer er op de provocatiedag geen leeftijdsadequate portie is gegeven, kan bij een verder ongecompliceerd verlopen provocatie, eventueel na een nacht opname in het ziekenhuis, de volgende dag een leeftijdsadequate portie van het voedingsmiddel worden aangeboden. Een klinische introductie van een leeftijdsadequate portie na een negatieve provocatie test kan ook worden overwogen als er bijvoorbeeld sprake is van angst bij ouders of patiënt voor thuisintroductie.

9c A-atypische FPIES en voedselprovocaties

Indien er sprake is van een atypische FPIES wordt in verband met het risico op een IgE-gemedieerde reactie een aangepast provocatieschema geadviseerd. Een voorbeeld staat weergegeven in bijlage 3. Belangrijk hierbij is om te zorgen dat er uiteindelijk cumulatief tenminste een leeftijdsadequate portie wordt gehaald.

9d. Interpretatie van de uitkomst van de provocatietest

Voor de interpretatie van een FPIES-provocatie test zijn in de ICR specifieke diagnostische criteria opgesteld (zie tabel 3). Een voedselprovocatietest is positief als wordt voldaan aan het major diagnostische criterium (braken 1-4 uur na ingestie van het uitlokkende voedingsmiddel) en tenminste 2 van de minor criteria zoals beschreven in tabel 3. Aanvullend onderzoek is waardevol bij een reactie bij de provocatietest, evenals bij een acute reactie die zich op de SEH presenteert. Het advies is om tenminste een volledig bloedbeeld met differentiatie van de leukocyten te bepalen 4-6 uur na het ontstaan van de reactie. Bij een FPIES reactie verwacht men toename van het aantal trombocyten, leukocyten en neutrofielen ten opzichte van de getallen voor het starten van de provocatietest. Bij diarree kan de ontlasting worden onderzocht op calprotectine, deze is bij een FPIES-reactie vaak verhoogd.⁽³⁰⁾ Bij twijfel over anafylaxie of FPIES kan een serum tryptase eventueel van waarde zijn,⁽³⁾ al is de uitslag er pas na het acute moment waarop behandeld moet worden.

Major criterium:

Braken 1-4 uur na ingestie voedingsmiddel EN het ontbreken van klassieke IgE-gemedieerde huidafwijkingen en respiratoire klachten

Minor criteria:

1. Lethargie
 2. Bleekheid
 3. Diarree 5-10 uur na ingestie
 4. Hypotensie
 5. Hypothermie
 6. Toegenomen neutrofielen getal (> 1500 neutrofielen ten opzichte van baseline).
-

Tabel 3: Criteria ter beoordeling van een voedselprovocatie-test.

Een provocatie-test bij FPIES kan als positief worden afgegeven indien wordt voldaan aan het major criterium en tenminste 2 van de minor criteria.

10. Toekomst

Voor de Nederlandse praktijk zijn er nog veel openstaande vragen, met name op het gebied van epidemiologie en prognose. De SKA en DAVO streven ernaar om zoveel mogelijk data te verzamelen over FPIES, om zodoende meer inzicht te krijgen in het voorkomen en het beloop van FPIES in Nederland. Hiervoor zal een database worden ingericht, die via de NVK en DAVO bekend zal worden gemaakt. Tot die tijd zouden de auteurs van dit artikel graag ziektegegevens (niet herleidbaar tot de persoon) ontvangen van FPIES-patiënten in uw praktijk, nu of in voorgaande jaren.

11. Referenties

1. Nowak-Wegrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, *et al.* International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-workgroup report of the adverse reactions to foods committee, american academy of allergy, asthma & immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2017 Apr;139(4):1111,1126.e4.
2. Powell GK. Milk- and soy-induced enterocolitis of infancy. clinical features and standardization of challenge. *J Pediatr.* 1978 Oct;93(4):553-60.
3. Caubet JC, Ford LS, Sickles L, Jarvinen KM, Sicherer SH, Sampson HA, *et al.* Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol.* 2014 Aug;134(2):382-9.
4. Ruffner MA, Ruymann K, Barni S, Cianferoni A, Brown-Whitehorn T, Spergel JM. Food protein-induced enterocolitis syndrome: Insights from review of a large referral population. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013 Jul-Aug;1(4):343-9.
5. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, *et al.* Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the united states: Summary of the NIAID-sponsored expert panel report. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Dec;126(6):1105-18.
6. Jarvinen KM, Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES): Current management strategies and review of the literature. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2013 Jul-Aug;1(4):317-22.

7. Malin SW, Lutfi R, Friedman ML, Teagarden AM. Food protein-induced enterocolitis syndrome causing hypovolemic shock and methemoglobinemia. *Case Rep Crit Care*. 2018 Apr 30;2018:1903787.
8. Nomura I, Morita H, Hosokawa S, Hoshina H, Fukuie T, Watanabe M, *et al*. Four distinct subtypes of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants, distinguished by their initial symptoms. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Mar;127(3):685,8.e1-8.
9. Nomura I, Morita H, Ohya Y, Saito H, Matsumoto K. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies: Distinct differences in clinical phenotype between western countries and japan. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2012 Aug;12(4):297-303.
10. Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: A large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Mar;127(3):647,53.e1-3.
11. Du YJ, Nowak-Wegrzyn A, Vadas P. FPIES in adults. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2018 Dec;121(6):736-8.
12. Hwang JB, Sohn SM, Kim AS. Prospective follow-up oral food challenge in food protein-induced enterocolitis syndrome. *Arch Dis Child*. 2009 Jun;94(6):425-8.
13. Sicherer SH, Eigenmann PA, Sampson HA. Clinical features of food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Pediatr*. 1998 Aug;133(2):214-9.
14. Mehr S, Kakakios A, Frith K, Kemp AS. Food protein-induced enterocolitis syndrome: 16-year experience. *Pediatrics*. 2009 Mar;123(3):e459-64.

15. Mehr S, Frith K, Barnes EH, Campbell DE, FPIES Study Group. Food protein-induced enterocolitis syndrome in australia: A population-based study, 2012-2014. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Nov;140(5):1323-30.
16. Sopo SM, Giorgio V, Dello Iacono I, Novembre E, Mori F, Onesimo R. A multicentre retrospective study of 66 italian children with food protein-induced enterocolitis syndrome: Different management for different phenotypes. *Clin Exp Allergy*. 2012 Aug;42(8):1257-65.
17. Vila L, Garcia V, Rial MJ, Novoa E, Cacharron T. Fish is a major trigger of solid food protein-induced enterocolitis syndrome in spanish children. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015 Jul-Aug;3(4):621-3.
18. Nomura I, Morita H, Hosokawa S, Hoshina H, Fukuie T, Watanabe M, *et al*. Four distinct subtypes of non-IgE-mediated gastrointestinal food allergies in neonates and infants, distinguished by their initial symptoms. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Mar;127(3):685,8.e1-8.
19. Levy Y, Danon YL. Food protein-induced enterocolitis syndrome--not only due to cow's milk and soy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2003 Aug;14(4):325-9.
20. Chung HL, Hwang JB, Kwon YD, Park MH, Shin WJ, Park JB. Deposition of eosinophil-granule major basic protein and expression of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in the mucosa of the small intestine in infants with cow's milk-sensitive enteropathy. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 Jun;103(6):1195-201.

21. Goswami R, Blazquez AB, Kosoy R, Rahman A, Nowak-Wegrzyn A, Berin MC. Systemic innate immune activation in food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Jun;139(6):1885,1896.e9.
22. Caubet JC, Bencharitiwong R, Ross A, Sampson HA, Berin MC, Nowak-Wegrzyn A. Humoral and cellular responses to casein in patients with food protein-induced enterocolitis to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Feb;139(2):572-83.
23. Morita H, Nomura I, Orihara K, Yoshida K, Akasawa A, Tachimoto H, *et al*. Antigen-specific T-cell responses in patients with non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy are predominantly skewed to T(H)2. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Feb;131(2):590,2.e1-6.
24. Adel-Patient K, Lezmi G, Castelli FA, Blanc S, Bernard H, Soulaines P, *et al*. Deep analysis of immune response and metabolic signature in children with food protein induced enterocolitis to cow's milk. *Clin Transl Allergy*. 2018 Sep 28;8:38,018-0224-9. eCollection 2018.
25. Holbrook T, Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Wood RA. Use of ondansetron for food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol*. 2013 Nov;132(5):1219-20.
26. Miceli Sopo S, Battista A, Greco M, Monaco S. Ondansetron for food protein-induced enterocolitis syndrome. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;164(2):137-9.
27. Sicherer SH. Food protein-induced enterocolitis syndrome: Clinical perspectives. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30 Suppl:S45-9.

28. Blom WM, Michelsen-Huisman AD, van Os-Medendorp H, van Duijn G, de Zeeuw-Brouwer ML, Versluis A, *et al.* Accidental food allergy reactions: Products and undeclared ingredients. *J Allergy Clin Immunol.* 2018 Sep;142(3):865-75.
29. Wang KY, Lee J, Cianferoni A, Ruffner MA, Dean A, Molleston JM, *et al.* Food protein-induced enterocolitis syndrome food challenges: Experience from a large referral center. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Feb;7(2):444-50.
30. Khan S. Testing for fecal calprotectin in food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2018 Aug;28(4):287-8.