



Federatie  
**Medisch  
Specialisten**

---

## **Voedselprovocatie**

# Inhoudsopgave

Voedselprovocatie	1
Inhoudsopgave	2
Voedselprovocatie	3
Plaatsbepaling van sensibilisatietests bij de diagnostiek van voedselallergie	5
Indicaties en contra-indicaties voor provocaties	29
Keuze tussen open en dubbelblinde provocatie	39
Kans op ernstig reageren en minimale eisen gesteld aan provocatiesetting en personeel	51
Eisen gesteld aan receptuur en logistiek van provocatiemateriaal	65
Het optimale provocatieschema	81
Stopcriteria en beoordeling provocatieuitkomst	93
Beleid na de provocatie	99

## Voedselprovocatie

### Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn richt zich op de plaats van de voedselprovocatie bij het stellen of verwerpen van de diagnose voedselallergie. In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- De rol van de verschillende testen bij onderzoek naar een voedselallergie
- Situaties waarin een voedselprovocatie is aangewezen en situaties waarin dit onmogelijk of onwenselijk is
- Open versus dubbelblinde voedselprovocatie (bij het laatste wordt de provocatie in tweevoud uitgevoerd, één keer een placebo en de andere keer het verdachte voedingsmiddel)
- De veiligheid van een voedselprovocatie
- De logistieke procedure rondom een voedselprovocatie
- Het optimale provocatieschema
- De criteria voor het moment van stoppen van een voedselprovocatie
- Het beleid na een voedselprovocatie
- De instructies en praktische adviezen aan patiënten over de uitvoering van een voedselprovocatie

### Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de begeleiding van patiënten voor, tijdens of na een voedselprovocatie.

### Voor patiënten

Bij een voedselallergie is er sprake van een abnormale lichamelijke reactie op een voedingsmiddel na het eten, inademen of aanraken van dit voedingsmiddel. Dit komt door de aanmaak van verkeerd gerichte antistoffen tegen één of meerdere eiwitten in een voedingsmiddel. De belangrijkste voedselallergenen zijn koemelk, kippenei en pinda. Wanneer iemand typische allergische klachten krijgt onmiddellijk na de inname van het voedingsmiddel, dan is er een sterke verdenking op een allergie. Allergische klachten die kunnen optreden zijn onder andere jeuk, galbulten, buikkrampen, misselijkheid, braken en diarree. Dezelfde klachten kunnen echter ook passen bij een andere ziekte of aandoening. Een voedselprovocatie is de enige test die met voldoende zekerheid een allergie kan aantonen of uitsluiten. Bij een provocatie wordt het verdachte voedingsmiddel met tussenpozen in toenemende hoeveelheid gegeven.

Meer informatie over voedselallergie en voedselprovocatie is te vinden op de website van de allergologen: <http://nvva-allergologie.nl/patienten/voedselallergie/>

### Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van de Nederlandse Vereniging voor Allergologie (NVvA). De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de kinderartsen, dermatologen, allergologen, diëtisten, maagdarmliever-artsen, longartsen, klinisch chemici en vertegenwoordigers van patiënten. Ter inventarisatie van mogelijke knelpunten is een landelijke enquête

afgenomen onder leden van de Stichting Voedselallergie (SVA) en ondersteuners van het Nederlands Anafylaxis Netwerk (NAN). De enquête was bedoeld voor degenen die de afgelopen jaren een provocatie ondergingen of als ouder/begeleider van een kind bij de provocatie aanwezig waren.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2016

Laatst geautoriseerd : 01-01-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

# Plaatsbepaling van sensibilisatietests bij de diagnostiek van voedselallergie

## Uitgangsvraag

- Wat is de negatieve voorspellende waarde van het sensibilisatieonderzoek (huidpriktest of serologische bepaling van sIgE) voor de uitkomst van de provocatie?
- Wat is de positief voorspellende waarde van het sensibilisatieonderzoek (huidpriktest of serologische bepaling van sIgE) voor de uitkomst van de provocatie?
- Wat is de positief voorspellende waarde van de specifieke-IgE-bepaling tegen componenten van pinda en hazelnoot voor de uitkomst van de provocatie?
- Wat is de positief voorspellende waarde van predictiemodellen voor de uitkomst van de provocatie?

## Aanbeveling

### Aanbeveling 1

Het valt te overwegen om van een provocatie af te zien bij patiënten die gereageerd hebben met acute matige tot ernstige objectieve klachten op één allergeen, als de aard van de klachten past bij de te verwachten reactie op dit allergeen en als de reactie minder dan één jaar geleden plaats vond.

### Aanbeveling 2

Aanbevolen wordt provocaties te doen bij patiënten die reageerden na inname van een allergeen waarvoor zij gesensibiliseerd zijn, als zij reageerden met subjectieve, milde objectieve, late klachten of klachten waarbij de aard van deze klachten niet passen bij de te verwachten reactie op dit allergeen.

### Aanbeveling 3

Aanbevolen wordt geen provocaties te doen bij patiënten die allergenen korte tijd vermijden waarvoor zij gesensibiliseerd zijn, en die zij voorheen vaker hebben ingenomen zonder dat dit ooit resulteerde in een acute reactie met objectieve klachten. In deze gevallen kan herintroductie in de thuissituatie plaatsvinden.

Op basis van consensus verstaat de werkgroep onder een korte eliminatie tijd een periode van drie maanden bij kinderen jonger dan vier jaar en één jaar bij kinderen ouder dan vier jaar en volwassenen.

### Aanbeveling 4

Het valt te overwegen om bij patiënten met een verhoogde kans op voedselallergie sensibilisatieonderzoek te doen met allergenen die nog niet zijn geïntroduceerd of die langdurig zijn geëlimineerd en die frequent verantwoordelijk zijn voor ernstige allergische reacties.

Patiënten met een verhoogd risico op een allergie voor een bepaald allergeen zijn patiënten die al bewezen allergisch zijn voor een ander voedselallergeen of fors eczeem of eerstegraadsfamilieleden met voedselallergie hebben.

### Aanbeveling 5

Aanbevolen wordt om de gepubliceerde afkapwaarden van Ara h2 en Cor 9/14 met een positief voorspellende waarde (PVW) van 95% of hoger niet op de eigen populatie toe te passen om een allergie te bevestigen, tenzij deze afkapwaarden afkomstig zijn uit de populatie die de arts zelf ziet in zijn eigen praktijk of centrum.

## Aanbeveling 6

Aanbevolen wordt provocaties te doen met een allergeen waarvoor de patiënt niet gesensibiliseerd is, als hij na inname van dit allergeen gereageerd heeft met acute objectieve klachten.

### Rationale aanbeveling 1

Naarmate de klachten milder waren neemt de kans dat die klachten het gevolg zijn van een allergische reactie af en naarmate er vaker op het zelfde allergeen is gereageerd neemt die kans toe. Bij een eenmalige acute reactie met ernstige objectieve klachten of bij meerdere acute reacties met matige objectieve klachten op een allergeen valt daarom te overwegen om van een provocatie af te zien. Bij een eenmalige reactie met matig ernstige objectieve klachten wordt aanbevolen een provocatie te doen.

Hier is gekozen voor een zwakke aanbeveling omdat zelfs wanneer een patiënt recent reageerde met ernstige objectieve klachten op een voedingsmiddel en gesensibiliseerd blijkt voor dit verdachte voedingsmiddel, er toch nog een kleine kans is dat de patiënt niet allergisch is wanneer een dubbelblinde provocatietest gedaan zou zijn. De reden van provoceren kan in een dergelijke situatie dan ook een diagnostische reden zijn. De werkgroep vindt het echter gezien de kleine kans hierop toch acceptabel dat in een dergelijke situatie de diagnose allergie wordt gesteld zonder dat een provocatie is verricht.

Naast een diagnostische reden kunnen provocaties bij patiënten waarbij weinig twijfel is over de diagnose allergie ook om andere redenen gedaan worden bijvoorbeeld om de drempelwaarde te bepalen of om patiënten te laten ervaren met welke klachten zij kunnen reageren of om aan te tonen wat het effect is van een de behandeling van de reactie.

Als de aard van de klachten anders zijn dan de klachten die te verwachten zijn na inname van een bepaald allergeen, bijvoorbeeld urticaria of anafylaxie na inname van een appel, dan wordt altijd een provocatie aanbevolen.

Wanneer een patiënt gereageerd heeft op een maaltijd die meerdere potentiële allergenen bevat, dan kan sensibilisatieonderzoek helpen bij het identificeren van verdachte allergenen en zo de volgorde van de provocatie helpen bepalen.

Wanneer de reactie langer dan een jaar geleden plaatsvond dan kan een provocatie gedaan worden om na te gaan of de patiënt tolerant is geworden. Vooral jonge kinderen met een melk en/of ei allergie kunnen een jaar later volgend op een reactie al tolerant zijn geworden. Daarbij komt dat informatie over een reactie die een patiënt verteld en niet gedocumenteerd is ten tijde van de reactie, minder betrouwbaar is naarmate de reactie langer geleden heeft plaats gevonden. Reacties die langer dan een jaar geleden hebben plaats gevonden zijn daarom niet meer bewijzend voor een actuele allergie.

### Rationale aanbeveling 2

Als de patiënt met milde objectieve klachten reageerde, alleen met subjectieve klachten, met andere dan te verwachte klachten, dan is de kans dat die klachten niet het gevolg zijn van een allergische reactie groot. Daarom wordt aanbevolen bij dergelijke minder overtuigende reacties altijd een provocatie te doen. De anamnese is wel betrouwbaar als een patiënt orale allergie klachten krijgt na inname van onbewerkt steen- of

pitfruit, ook al gaat het hier om subjectieve klachten. Een provocatie hoeft bij een dergelijke anamnese niet gedaan te worden. Bij orale allergie klachten na inname van een geringe hoeveelheid noten is provocatie wel aan te bevelen, omdat na inname van een grotere hoeveelheid noten in tegenstelling tot fruit er wel een kans op een anafylactische reactie is, en orale allergie klachten de eerste symptomen van een ernstige reactie kunnen zijn. Als een patiënt regelmatig met alleen lokale klachten heeft gereageerd op grotere hoeveelheden noten, dan staat ook voldoende vast dat het om een kruisallergie gaat.

### Rationale aanbeveling 3

Als een patiënt recentelijk nog bepaalde allergenen innam en nog nooit met acute voor allergie verdachte klachten heeft gereageerd op deze allergenen dan wordt sensibilisatieonderzoek afgeraden. In de praktijk wordt vaak toch uitgebreid screenend sensibilisatieonderzoek gedaan. Worden dan sensibilisaties gevonden dan wordt soms ten onrechte geadviseerd de allergenen te vermijden waarop de patiënt positief testte omdat deze allergenen als (mede) veroorzaker worden gezien van eczeem of urticaria of omdat men bang is dat de patiënt bij blijvende inname de kans loopt op een ernstige reactie in de toekomst.

Het advies is om bij patiënten met eczeem of urticaria en een verdenking dat bepaalde allergenen op basis van een goede anamnese huidklachten uitlokken, de verdachte allergenen te elimineren en tijdens de eliminatieperiode na te gaan of de urticaria of het eczeem verbetert. Als er geen duidelijke verbetering optreedt, is een relatie zeer onwaarschijnlijk en kunnen de allergenen geherintroduceerd worden. Als er wel verbetering wordt waargenomen, wordt nog een dubbelblinde provocatie geadviseerd om uit te maken of de verbetering niet het gevolg is van een placebo-effect of van het spontane beloop.

Als het gaat om aandoeningen als coeliakie of eosinofiele oesofagitis dan is de dubbelblinde provocatie niet de gouden standaard. Voor deze aandoeningen zijn andere specifieke tests beschikbaar.

Er zijn aanwijzingen dat patiënten die om andere redenen dan een IgE-gemedieerde reactie koemelk een langere periode vermijden, een verhoogd risico hebben op een acute reactie bij herintroductie (47). Recentelijk is aangetoond dat kinderen uit Groot-Brittannië onder de leeftijd van één jaar met fors eczeem of kippenei allergie, een hoge kans hebben op pinda-allergie wanneer de introductie van pinda wordt uitgesteld met één jaar. De kans was het grootst bij kinderen die licht gesensibiliseerd waren, maar geen pinda-allergie hadden (provocatie met pinda negatief) (38).

Samenvattend zijn er aanwijzingen dat uitstel van introductie bij heel jonge kinderen onder de één jaar met een verhoogd risico op pinda allergie en volwassenen met een koemelk allergie de kans vergroot op een allergische reactie tijdens (her)introductie op het allergeen wat zij langere tijd vermeden. Of dit ook geldt voor andere allergenen en voor patiënten zonder verhoogd risico op ontwikkelen van een voedselallergie, is nog niet bekend. Op basis van dit beperkte onderzoek en verkregen consensus adviseert de werkgroep provocaties te doen na een langere eliminatie periode met allergenen waarvoor een sensibilisatie is aangetoond.

Hoewel direct wetenschappelijke bewijs ontbreekt na welke eliminatie duur de kans op een nieuw ontstane allergie sterk toeneemt, adviseert de werkgroep op basis van consensus bij kinderen jonger dan vier jaar een kortere eliminatie tijd aan te houden dan bij oudere kinderen en volwassenen. De reden hier voor is dat jonge kinderen nog in de fase verkeren waarin zij binnen korte tijd nieuwe voedselallergieën kunnen ontwikkelen.

#### Rationale aanbeveling 4

Kinderen die al een voedselallergie, eczeem of eerstegraads familieleden met een ernstige voedselallergie hebben, hebben vaker (nog) een voedsel allergie of ontwikkelen vaker een allergie voor allergenen die zij gedurende langere tijd elimineren. Het valt daarom te overwegen bij deze kinderen sensibilisatieonderzoek te doen met allergenen die op de kinderleeftijd het meest frequent ernstige reacties veroorzaken, zoals melk, ei, soja, pinda en hazelnoot. Bij een positieve sensibilisatietest wordt aanbevolen vervolgens een provocatie te doen om de klinische relevantie vast te stellen. Bij een negatieve sensibilisatietest kan thuisintroductie plaatsvinden.

Op basis van consensus verstaat de werkgroep ook hier onder een korte eliminatie tijd een periode korter dan drie maanden bij kinderen jonger dan vier jaar en bij oudere kinderen en volwassenen korter dan één jaar.

#### Rationale aanbeveling 5

Met CRD voor hazelnoot of pinda kan soms in specifieke populaties een PVW van 100% bereikt worden. De werkgroep vindt echter dat op dit moment nog te weinig afkapwaarden betreffende pinda- en hazelnootcomponenten zijn gepubliceerd en dat de gepubliceerde afkapwaarden een te grote variatie vertonen om gebruikt te kunnen worden voor individuele patiënten. Een afkapwaarde die in een bepaalde studiepopulatie een PVW > 95% heeft, heeft een andere PVW in de populatie van een individuele arts; deze kan hoger zijn, maar ook lager. De werkgroep vindt dan ook dat diagnostische provocaties geïndiceerd blijven, ook bij hoge waarden voor Ara h 2 of Cor a 9 of 14, ter bevestiging van pinda- of hazelnootallergie bij individuele patiënten. CRD voor pinda en hazelnoot kan wel gebruikt worden om bij een patiënt met meerdere allergieën of bij wie meerdere provocaties zijn geïndiceerd, te beslissen welke volgorde van provocaties het meest in het belang van de patiënt is. Het besluit om CRD te gebruiken voor prioritering kan per patiënt en per situatie anders uitvallen. Geadviseerd wordt om bij patiënten met een sIgE-uitslag boven een afkapwaarde met een PVW van 95% of hoger tegen een pinda- of hazelnootcomponent die geassocieerd is met ernstige reacties, de voor- en nadelen van een provocatie tegen elkaar af te wegen en daar gezamenlijk een besluit over te nemen.

#### Rationale aanbeveling 6

Sensibilisatietests kunnen fout-negatief uitvallen wanneer het allergeen ontbreekt of verminderd aanwezig is in de voor sIgE en SPT gebruikte extracten. Dit is bijvoorbeeld het geval bij soja-allergie, waarbij het verantwoordelijk allergeen Gly m 4 verminderd aanwezig is in de ImmunoCAP en vaak ontbreekt in het extract van sojaboon of sojameel (48, 49).

De kinderartsen van de werkgroep hebben ervaringen met acute reacties op koemelk zonder aangetoonde sensibilisatie en in een paar artikelen is bericht over kinderen met veronderstelde niet-IgE-gemedieerde acute reacties na koemelkinname (46, 50, 51).

In ten minste twee ziekenhuizen is de ervaring dat de SPT met walnoot vaak fout-negatieve resultaat oplevert als serologisch onderzoek en provocatie positief zijn (geen publicatie beschikbaar).

### Overwegingen

#### Kwaliteit van bewijs

Voor sensitiviteit en specificiteit is gebruik gemaakt van een review, dat op kwaliteit is beoordeeld.



Voor PVW en NVW zijn meerdere retro- en prospectieve studies gebruikt, die niet zijn beoordeeld op kwaliteit.

### **Balans van voor- en nadelen**

Alleen voor de NVW van sIgE/SPT voor pinda en kippenei en voor de PVW voor pinda, kippenei en koemelk zijn data beschikbaar van meerdere studies. Bovendien zijn de grenswaarden van de PVW zo hoog dat maar een zeer klein deel van de patiënten een dergelijk hoge waarde heeft. Aangezien deze allergenen echter het meest frequent leiden tot allergie, kan het gebruik van deze grenswaarden leiden tot een reductie van het aantal provocatietests.

### **Patiëntperspectief en perspectief van de professional**

Voor de patiënt is het van belang dat hij weet of er sprake is van allergie en of dat betrouwbaar is vastgesteld. De meest betrouwbare test is op dit moment de provocatietest. Deze test is echter duur, belastend voor de patiënt en niet zonder risico. Anderzijds kan een provocatie door de verbeterde diagnose ook de kwaliteit van leven verbeteren. Bovendien geeft de test een beter inzicht in de relatie tussen allergeendosis en klachten en de aard en ernst van de symptomen. De benodigde expertise en faciliteiten en de kosten van deze test is de capaciteit in Nederland beperkt en moeten patiënten lang wachten op een test of kunnen ze geen provocatietest ondergaan. Door het gebruik van sIgE en SPT, tests die snel beschikbaar zijn, kan voor een klein deel van de patiënten de provocatietest onnodig worden omdat de kans op een negatieve test 100% is, of de provocatie (tijdelijk) uitgesteld omdat de uitkomst van de test met > 95% kans positief is. Deze tests geven professionals de mogelijkheid om de personen die in ieder geval in aanmerking moeten komen voor een provocatietest, beter te selecteren. CRD is voor pinda en hazelnoot de beste, maar wel tweede keuze, als de capaciteit in het ziekenhuis en de regio op korte termijn tekortschiet voor het doen van provocaties bij alle patiënten die daarvoor in aanmerking komen, en niet uitgebreid kan worden.

### **Middelenbeslag en haalbaarheid**

De provocatietest is arbeidsintensief en kostbaar en stelt hoge eisen aan personeel en setting. Patiënten kunnen op dit moment niet in alle ziekenhuizen terecht voor provocaties met alle allergenen.

Ook in ziekenhuizen waar wel provocaties worden uitgevoerd met alle allergenen, bestaat niet de capaciteit om elke patiënt met alle verdachte allergenen te provoceren. Omdat er volgens de werkgroep situaties zijn waarbij de maximale positief en negatief voorspellende waarde van sensibilisatieonderzoek hoog genoeg is, is het dan ook niet noodzakelijk om voor alle verdachte allergenen altijd te provoceren.

De werkgroep vindt de maximale NVW van 100% noodzakelijk omdat zij het niet acceptabel vindt dat een patiënt het risico loopt op een acute reactie in de thuissituatie.

De werkgroep vindt een PVW van  $\geq$  95% aanvaardbaar. Daarmee accepteert de werkgroep dat maximaal 5% van de patiënten ten onrechte de diagnose voedselallergie krijgen totdat alsnog een provocatietest wordt verricht of bij follow-up duidelijk wordt dat er geen voedselallergie bestaat. Op dit moment is het niet mogelijk om voor de Nederlandse populatie op meerdere studies gebaseerde, eenduidige grenswaarden te geven voor sIgE en SPT met een PVW  $\geq$  95%, gedifferentieerd naar leeftijd en soort allergiecentrum (eerste, tweede of derde lijn). Idealiter bepaalt men grenswaarden voor de eigen patiëntenpopulatie, maar aangezien dit vaak niet (op korte termijn) haalbaar is, kan men misschien afkapwaarden uit de literatuur gebruiken als de eigen populatie

enigszins overeenkomt met die in de literatuurreferentie.

De kosten van sIgE-bepaling zijn erg afhankelijk van de gebruikte methode (ImmunoCAP (Thermo Fisher Scientific) of Immulite (Siemens)) en de productieaantallen op het laboratorium. Bij een individuele bepaling zijn de kosten relatief laag. Als er meerdere sIgE-bepalingen aangevraagd worden, kunnen de kosten snel oplopen. Als op nauwkeurige anamnese gebaseerde klinische verdenking ontbreekt, wordt sIgE-bepaling voor veel aparte voedingsmiddelen en voedselmixen dan ook afgeraden. De kosten van SPT's zijn afhankelijk van de kosten van het personeel dat ze uitvoert, het aantal tests en van de herkomst van de extracten: commercieel ingekocht of zelfgemaakt. Een gemiddelde prijs valt niet goed te geven. Gemiddeld zijn de kosten van provocatieonderzoek het hoogst, gevolgd door die van sIgE en SPT.

## Inleiding

### *Voor- en nadelen voedselprovocatietest*

De DBPGVP wordt beschouwd als de gouden standaard voor het stellen van de diagnose IgE-gemedieerde voedselallergie. Voedselprovocatie is echter een relatief arbeidsintensieve en kostbare test en het optreden van een ernstige allergische reactie tijdens provocatie valt niet volledig uit te sluiten.

### *Positief en negatief voorspellende waarden van sensibilisatietests*

De anamnese is de hoeksteen van de allergiediagnostiek. Alleen met een goede anamnese kan geschat worden of een bepaalde reactie na inname van voeding mogelijk een allergische reactie betrof en wat de eventuele klinische relevantie is van een bepaalde sensibilisatie. Er zijn bepaalde instrumenten ontwikkeld waarmee een betrouwbare anamnese kan worden afgenomen (5). Een patiënt die binnen een uur reageert met een of meer allergische klachten na inname van een allergeen, is mogelijk allergisch voor dat allergeen. De verdenking op voedselallergie wordt minder sterk als iemand eenmalig reageerde, met andere klachten reageerde en wanneer het tijdsinterval tussen inname van een allergeen en optreden van de klachten meer is dan één uur. De verdenking wordt sterker naarmate de patiënt vaker met dezelfde acute klachten reageerde op inname van steeds hetzelfde allergeen.

Na een recente acute ernstige reactie op inname van een enkelvoudig allergeen in combinatie met een positieve sensibilisatietest kan de diagnose allergie met voldoende zekerheid gesteld worden zonder aanvullende provocatietest. Bij slechts een minderheid van de patiënten is er echter sprake van een dergelijke situatie. Bij de meeste patiënten ontbreekt een anamnese, ontbreken relevante gegevens over de aard van de reactie en het tijdsbeloop of zijn de klachten of het tijdsbeloop minder kenmerkend voor een allergische reactie.

Als een patiënt gesensibiliseerd is voor een allergeen maar niet duidelijk is of hij dit allergeen regelmatig binnenkrijgt omdat het verborgen is in de voeding kan een voedseldagboek soms een handig hulpmiddel zijn om hier achter te komen. In een dagboek waarbij patiënt exact noteert welk product van welk merk hij heeft gegeten en of hij klachten kreeg kan de relatie tussen blootstelling en optreden klachten soms inzichtelijker gemaakt worden. Als hieruit ook blijkt dat een bepaald allergeen niet wordt ingenomen dan moet de klinische relevantie van de sensibilisatie meestal middels een provocatie vast gesteld worden tenzij met zeer grote zekerheid met sensibilisatie onderzoek alleen een allergie kan worden vastgesteld.

In dit hoofdstuk wordt nagegaan of er afkapwaarden te vinden zijn bij huidtesten en serologisch onderzoek met verschillende allergenen en componenten waarboven de kans op allergie als aangetoond middels een

dubbelblinde provocatie 95% of hoger is of afkappunten waaronder de kans op allergie afwezig is.

Voor een positieve voorspellende waarde voor de uitkomst van de provocatie (PVW) van 95% wordt gekozen omdat verwacht wordt dat voor de meeste allergenen en componenten geen PVW van 100% bereikt kan worden. Voor de enkele allergenen waarbij wel een PVW van 100% gevonden kan worden, is de bijbehorende afkapwaarde van de sensibilisatietest vermoedelijk zo hoog, dat slechts weinig patiënten een waarde gelijk aan of hoger dan deze waarde hebben. Voor een negatief voorspellende waarde (NVW) van 100% is gekozen, omdat het niet acceptabel is dat een bepaald percentage patiënten onterecht als niet-allergisch wordt bestempeld, vanwege het risico dat zij dan lopen op een acute ernstige reactie in de thuissituatie.

De vervolgvraag die beantwoordt moet worden als een afkapwaarde met een PVW van 95% of een NPW van 100% beschikbaar is, is of de diagnose allergie gesteld (of verworpen) mag worden zonder provocatie bij een patiënt die positief test op een allergeen in een sensibilisatietest met een waarde hoger (of lager) dan deze afkapwaarde, en die nog nooit blootgesteld is aan dat allergeen. Het eerste probleem hierbij is dat de gevonden afkapwaarden alleen geldig zijn voor de onderzochte populatie. Doordat de populatie die een individuele arts ziet, altijd in meerdere of mindere mate verschilt van de onderzochte populatie, kan nooit gezegd worden of bij dezelfde afkapwaarde in de eigen populatie ook een PVW van 95% of een NPV van 100% hoort.

Als ervoor gekozen wordt om bij patiënten die bij het sensibilisatieonderzoek hoger scoren dan de afkapwaarde met een PVW van 95%, geen provocatietest te doen, dan wordt een klein, onbekend percentage patiënten bestempeld als allergisch, terwijl zij dat niet zijn. Deze patiënten krijgen dan ten onrechte het advies een allergeen strikt te vermijden. Als het een veelvoorkomend allergeen is dat lastig te vermijden is, of om het enige allergeen waarvoor de patiënt een epinefrine auto-injector bij zich moet dragen, dan is het de vraag of het acceptabel is om dat kleine percentage niet-allergische patiënten als allergisch te bestempelen.

Sensibilisatieonderzoek wordt vaak gedaan bij kinderen met een verhoogd risico op voedselallergie. Het gaat dan om kinderen die voedselallergie hebben of fors eczeem of eerstegraadsfamilieleden met voedselallergie. Bij het ontbreken van een acute reactie in de anamnese en negatief sensibilisatieonderzoek kan de verdenking op voedselallergie vervallen en kan het allergeen veilig thuis geïntroduceerd worden. Bij een gering positieve test bestaat er echter altijd een kleine kans dat die toch klinisch relevant is, ook al is de waarde lager dan in de literatuur gegeven afkapwaarde voor een NVW van 100%. Een onbekend aantal patiënten loopt dan risico op acute reacties bij introductie thuis, die voorkomen hadden kunnen worden als in al deze gevallen provocaties zouden zijn gedaan.

Samenvattend is de vraag in dit hoofdstuk of men voor maximale zekerheid wil gaan, en dan zijn waarschijnlijk altijd dubbelblinde provocaties nodig om voedselallergie vast te stellen, of dat men een accepteert dat een onbekend percentage patiënten zonder allergie, met een sensibilisatiewaarde boven de afkapwaarde voor een PVW van 95%, toch de diagnose voedselallergie krijgt. Als niet iedereen geprovoceerd kan worden omdat de capaciteit tekortschiet of de kosten van de gezondheidszorg daarmee te hoog zouden worden, zou een sensibilisatietest waarbij de uitslag boven de PVW van 95% uitkomt, voorlopig als op een na beste test gebruikt kunnen worden. Dit mag echter niet als excuus gebruikt worden om de capaciteit niet te hoeven uitbreiden.

## Enquête

Een vraag in de door de werkgroep verzonden enquête was of provocaties in de regio binnen een redelijke termijn gedaan kunnen worden. Een lange wachttijd en de onmogelijkheid om alle allergenen te kunnen provoceren kunnen duiden op een tekortschietende capaciteit. De enquête werd gestuurd aan 246 artsen, diëtisten en overige leden van de NVvA en NVK-SKA. 83 personen vulden de enquête in, onder wie 71 artsen die in hun eigen ziekenhuis zelf provocaties aanvragen. Het betrof voornamelijk kinderartsen, allergologen en dermatologen. Deze 71 artsen werken in 41 verschillende ziekenhuizen. In Nederland zijn in totaal 92 ziekenhuisorganisaties, waarvan 8 academische instellingen, met in totaal 132 ziekenhuislocaties en 97 buitenpoliklinieken (bron Nationale Atlas Volksgezondheid, september 2012).

In 19 van de 41 ziekenhuizen worden meer dan 50 provocaties per jaar gedaan, in 9 ziekenhuizen tussen 25 en 50 per jaar en in 6 ziekenhuizen minder dan 25 per jaar. De vraag is door 2 ziekenhuizen niet beantwoord. Van de 71 artsen die provocaties aanvragen, deden 33 artsen dat voor elk voedingsmiddel en 21 artsen alleen voor voedingsmiddelen waarvoor gevalideerde recepten voor dubbelblinde provocaties bestaan, zoals voor melk, kippenei, noten en pinda. Verder vragen 12 artsen alleen provocaties aan voor kippenei en melk. Vijf artsen gaven geen antwoord. De wachttijd tussen de aanvraag en het uitvoeren van de provocatie is bij 48% van de artsen minder dan een maand en bij 44% tussen 1 en 6 maanden. Ongeveer 1% van de artsen heeft een wachttijd langer dan 6 maanden.

Samenvattend lijken het aantal ziekenhuizen waar een provocatie gedaan kan worden en de spreiding ervan over Nederland voldoende groot, met uitzondering van de provincies Friesland, Zeeland en Limburg. Niet in elk ziekenhuis vinden echter provocaties plaats voor elk allergeen en bij enkele ziekenhuizen bestaat een lange wachttijd. Dit betekent dat provocaties voor de allergenen waarvoor patiënten het meest frequent allergisch zijn, niet altijd gedaan kunnen worden in het eigen ziekenhuis of in de eigen regio.

## Conclusies

### NWW van sIgE en SPT

De NWW van een negatieve SPT ( $< 3$  mm) of sIgE ( $< 0,35$  kU/l) voor pinda- en kippeneiallergeenextract is (vrijwel) 100%. Met andere woorden: als een patiënt sensibilisatie waarden voor deze allergenen onder deze grenswaarden heeft, dan is de kans op een type I-gemedieerde allergie verwaarloosbaar.

Bij tarweallergie met sensibilisatie voor omega-5-gliadine of soja-allergie op basis van sensibilisatie voor Gly m 4 is de sensitiviteit van sIgE of SPT met het allergeenextract onvoldoende voor een hoge NWW. Voor koemelk geldt dat een onbekend percentage jonge patiënten reageert met type I-allergische klachten of met vertraagde klachten op koemelk zonder aantoonbare sensibilisatie (46). Voor alle overige allergenen zijn er onvoldoende eenduidige gegevens bekend over grenswaarden van SPT en sIgE voor een NWW van 100%.

### PVW van sIgE en SPT

De PVW van een positieve sIgE of SPT voor melk-, kippenei-, pinda- of hazelnootextract is  $\geq 95\%$  bij een waarde boven een zekere grenswaarde. De hoogte van de grenswaarde is afhankelijk van het allergeen, de leeftijd, populatie (eerste-, tweede- of derdelijns populatie), geografische regio en testmethode. De grenswaarden voor sIgE (hoogst gevonden waarde 32 kU/l) en SPT (hoogst gevonden waarde  $\geq 13$  mm) liggen zo hoog dat de meeste patiënten een dergelijke waarde niet hebben. Voor alle overige allergenen zijn er onvoldoende gegevens bekend over de grenswaarden van sIgE of SPT voor een PVW  $> 95\%$ .

### PVW van CRD

Er zijn slechts 3 studies (2 met kinderen, 1 met volwassenen) gepubliceerd met positief voorspellende waarden van 95% of hoger met sIgE tegen Ara h 2 en slecht één studie met een negatief voorspellende waarde van 90% met sIgE tegen Cor a 14.

Er zijn meer studies waarin een PVW van 90% is gevonden met sIgE tegen Ara h 2. De gepubliceerde afkapwaarden met een PVW van 90% verschillen ten opzichte van elkaar en in een studie van Beyer et al. was de afkapwaarde aanzienlijk hoger dan de overige gepubliceerde waarden. Deze variatie valt deels te verklaren door de testmethode, de leeftijdsopbouw van de populatie en of het een eerste-, tweede- of derdelijns populatie betreft; en van grote invloed is de prevalentie van een allergie voor het betreffende allergeen in de regio waar het onderzoek plaatsvond.

Een aanzienlijk groter percentage patiënten heeft een waarde van Ara h 2, Cor a 9 of Cor a 14 gelegen boven de grenswaarde waarbij de PVW van de provocatie  $\geq 95\%$  is dan een SPT of sIgE met pinda- of hazelnootextract boven deze afkapwaarde. Daarmee is CRD een betere voorspeller voor aan- of afwezigheid van allergie dan SPT of sIgE.

Componenten analyse van kiwi kers selderij wortel en garnaal resulteert soms in een verbeterde sensitiviteit ten opzichte van sIgE of SPT maar deze verbetering zorgt er niet voor dat in bepaalde situaties geen provocaties meer nodig zijn. Bijkomend probleem is dat voor de meeste van deze allergenen componenten analyse in de dagelijkse routine nog niet beschikbaar is.

### PVW van predictiemodel

Predictiemodellen hebben op dit moment geen meerwaarde ten opzichte van sensibilisatietests. Een enkel predictiemodel laat een goede voorspellende waarde zien voor een negatieve of positieve provocatie-uitkomst, maar de resultaten bleken dan niet reproduceerbaar in een andere populatie. Het predictiemodel voor pinda allergie deed het bovendien slechter dan de bepaling van sIgE tegen pindacomponent Ara h 2.

## **Samenvatting literatuur**

### Optimale combinatie van sensitiviteit en specificiteit van SPT en sIgE

In deze review werden na exclusie van duplicaten 6260 studies gevonden, waarvan 312 geschikt voor beoordeling van de volledige tekst. Uiteindelijk werden 24 studies, met in totaal 2831 deelnemers, geïnccludeerd. 17 studies zijn uitgevoerd in Europa. 22 studies betreffen cohortstudies, 2 betreffen *case-control* studies. In 21 studies waren alleen kinderen onder de leeftijd van 18 jaar geïnccludeerd. In 6 studies hadden alle patiënten eczeem. In 8 studies werden indextests gedaan met meer dan één allergeen.

In de voor dit review geselecteerde studies werd de kans op bias door de reviewers per artikel beoordeeld, gebruikmakend van het QUADAS-2-instrument voor bepaling van kans op bias bij diagnostische tests. Het sterke punt van deze review (5) is dat gebruik is gemaakt van internationaal aanbevolen methoden voor identificatie van studies en instrumenten voor beoordeling van kwaliteit van de studies en voor het doen van de meta-analyse.

De beperkingen van de gevonden studies betreffen de slechte definiëring van in- en exclusiecriteria, het

ontbreken van argumenten voor de gebruikte afkapwaarden en het ontbreken van informatie over de uitvoering van de tests.

Een andere beperking betreft de verschillende populaties waarin de indextest is uitgevoerd. Een derde van de studies werd uitgevoerd in een specifieke populatie: in 8 studies hadden de patiënten atopisch eczeem, in 3 astma. Deze verschillen in patiëntenkarakteristieken beperken de generaliseerbaarheid van de uitkomsten. Bij toepassing van het QUADAS-2-instrument bleek dat de meeste studies hoog scoren op het indexdomein 'applicability', waarmee wordt aangegeven dat de generaliseerbaarheid mogelijk beperkt is. De scores op de verschillende domeinen van de QUADAS-2-instrumenten van de geïncludeerde studies zijn in de review weergegeven. Tenslotte, hoewel de DBPGVP algemeen geaccepteerd is als de gouden standaard bij de diagnostiek van voedselallergie, wordt deze niet breed toegepast, met als gevolg dat 30% van de potentieel relevante studies moest worden geëxcludeerd.

In de review werden sensitiviteit en specificiteit van SPT en sIgE, afkomstig uit de individuele artikelen of berekend uit de gepubliceerde 2x2-data, per allergeen statistisch gepoold (pSens en pSpec). Wegens het ontbreken van prevalentiecijfers in de gepubliceerde studies konden de negatief en positief voorspellende waarden van SPT en sIgE echter niet berekend worden.

De resultaten van deze systematische review zijn weergegeven als de afkapwaarden waarbij sensitiviteit en specificiteit samen het hoogst scoren. Deze optimale combinatie van sensitiviteit en specificiteit zegt iets over het discriminerend vermogen van de test in het algemeen en maakt vergelijkbaarheid tussen tests mogelijk.

De gekozen grenswaarden voor SPT en sIgE waarbij specificiteit en sensitiviteit zijn berekend, is in veruit de meeste studies gelijk aan de ondergrens van wat nog als een positieve huidtest of sIgE wordt beschouwd (SPT > 3 mm, sIgE > 0,35 kU/l). De gepoolde sensitiviteit en specificiteit van SPT en sIgE voor koemelk, kippenei, pinda, tarwe en soja zijn samengevat in tabel 1. De sensitiviteit en specificiteit van de SPT en sIgE bepalingen van hazelnoot, schelp- en schaaldieren zijn niet gepoold omdat het aantal studies hiervoor te klein is.

**Tabel 1. Gepoolde<sup>[1]</sup> sensitiviteit en specificiteit van SPT en sIgE**

Allergeen	SPT		sIgE	
	pSens (spreiding)	pSpec (spreiding)	pSens (spreiding)	pSpec (spreiding)
Koemelk	88% (76-94)	68% (56-77)	87% (75-94)	48% (36-59)
Kippenei	92% (80-97)	58% (49-67)	93% (82-98)	49% (40-58)
Pinda	95% (88-98)	61% (47-74)	96% (92-98)	61% (47-72)
Tarwe	73% (56-85)	73% ((48-89)	83% (69-93)	43% (20-69)
Soja	55% (33-75)	68% (52-80)	83% (64-93)	38% (24-54)

#### *Alle allergenen*

In de artikelen, gebruikt in de review, lag de afkapwaarde van sIgE in de meeste gevallen bij 0,35 kU/l, en varieerde tussen 0,35 kU/l en 8,1 kU/l. De sensitiviteit van sIgE en SPT voor koemelk was vergelijkbaar, maar sIgE leverde 20% meer fout-positieve uitslagen dan de SPT. De verschillen in sensitiviteit en specificiteit tussen sIgE en SPT voor kippenei waren niet significant. De verschillen in sensitiviteit en specificiteit tussen sIgE en SPT

voor pinda waren ook vergelijkbaar. De sIgE voor tarwe detecteerde gemiddeld 11 tarwe-allergische patiënten meer dan de SPT, maar leverde tegelijk ook 31 meer fout-positieve uitslagen op per 100 patiënten. De sIgE detecteerde gemiddeld 28 meer soja-allergische patiënten dan de SPT, maar leverde tegelijk ook 30 meer fout-positieve uitslagen per 100 patiënten op (6).

De lage specificiteit voor koemelk en kippenei blijkt in de praktijk ook uit het feit dat kinderen met allergie voor koemelk of kippenei vaak al over de allergie heen zijn gegroeid (aangetoond met een negatieve provocatie) voordat SPT of sIgE negatief is geworden. Hoe het komt dat veruit de meeste kinderen tolerant worden voor koemelk en kippenei, is niet bekend.

De relatieve lage specificiteit voor pinda, hazelnoot, tarwe en soja kan verklaard worden doordat een groot aantal patiënten gesensibiliseerd is voor in deze voedingsmiddelen aanwezige kruisallergenen, zoals PR-10, profiline, CCD's en andere, meer voedselspecifieke maar klinisch niet relevante, allergenen in deze voedingsmiddelen. In één studie werd een zeer lage specificiteit gevonden, slechts 6%, voor SPT met commercieel verkregen extract van hazelnoot (6).

#### *Hazelnoot*

De sensitiviteit van sIgE voor hazelnoot lag in 3 studies tussen 75 en 99%, de specificiteit tussen 17 en 77%.

-

#### *Vis en garnaal*

De sensitiviteit van sIgE voor vis was in 2 studies 67 en 94%, de specificiteit 65 en 88%, bij verschillende grenswaarden. De sensitiviteit van sIgE voor garnaal was in één studie 100% (95%-BI 80-100%), de specificiteit 45% (95%-BI 23-68%), bij een afkapwaarde van 0,35 kU/l (6).

-

#### *Tarwe en soja*

De sensitiviteit van sIgE voor tarwe en soja is, anders dan die van de SPT, een stuk lager dan de specificiteit. De lage sensitiviteit is waarschijnlijk het gevolg van een lage hoeveelheid Tri a 19 (omega-5-gliadine) en Gly m 4 in het extract van tarwe en soja in de test (44,45). De relatieve lage specificiteit betekent dat er een groot aantal patiënten is dat een positieve allergietest (sIgE of SPT) heeft ondanks een negatieve provocatie.

#### PVW van SPT, sIgE, CRD en predictiemodellen

Er zijn 10 artikelen gevonden die gebruikt konden worden om de vraag te beantwoorden of een SPT of sIgE de provocatietest overbodig zou kunnen maken. De indextest was sIgE of SPT, de referentietest de voedselprovocatietest. De meeste studies zijn uitgevoerd bij kinderen en de kleinste populatie bestond uit 35 patiënten. De studies zijn in verschillende continenten uitgevoerd en betreffen dus zeer verschillende populaties. Het zijn voornamelijk prospectief uitgevoerde studies. Er zijn 15 artikelen gevonden over de sensitiviteit, specificiteit, PVW en NVW van de componenten. Deze studies betreffen de volgende allergenen: hazelnoot, pinda, kippenei, koemelk, soja, kiwi, wortel, knolselderij, garnaal en kers. Verder zijn er 3 retrospectieve studies gevonden over multivariabele modellen die de uitkomst van de provocatie zouden kunnen voorspellen. De kleinste onderzochte populatie bestond uit 100 patiënten. Alle 3 de studies betreffen onderzoek bij kinderen.

De overige studies toonden een PVW van > 95% voor koemelk, kippenei, pinda en hazelnoot bij grenswaarden voor de SPT variërend van 6-32 mm voor kippenei, 13-32 mm voor koemelk en 15-24 mm voor pinda. Van hazelnoot kon geen SPT-grenswaarde gevonden worden met een PVW > 95%. Voor sIgE lag de grenswaarde

voor een PVW van > 95% in de verschillende studies voor kippenei tussen 5-10 mm, voor koemelk tussen 5-7 mm, voor pinda tussen 4-13 mm en voor hazelnoot > 8 mm (zie tabel 2 en 3). Beoordeling van kwaliteit heeft niet plaatsgevonden.

#### *PVW 95% van sIgE met diverse allergenen*

In tabel 2 worden sensitiviteit, specificiteit en PVW's van 95% en hoger van kippenei, koemelk, pinda en hazelnoot bij bepaalde grenswaarden van sIgE getoond.

#### *PVW 95% van SPT met diverse allergenen*

Voor de SPT geldt hetzelfde als voor sIgE. De sensitiviteit, specificiteit en hoogste PVW's en NWW's bij de verschillende grenswaarden van de kwaddelgrootte worden getoond in tabel 3.

### **Tabel 2. De sensitiviteit en specificiteit van sIgE van verschillende allergenen met een positief voorspellende waarde $\geq$ 95%**

\*\* Totaal 100 patiënten (provocaties met kippenei, koemelk, pinda, vis, soja en tarwe)

\*\*\* Totaal 196 patiënten (provocaties met pinda en noten)

### **Tabel 3. De sensitiviteit en specificiteit van SPT van verschillende allergenen met een positief voorspellende waarde $\geq$ 95%**

<i>Hazelnoot</i>								
Auteur	Jaartal	Aantal patiënten	Leeftijd (jaar)	Populatie	Kwaddel-grootte (mm)	Sens (%)	Spec (%)	PVW (%)
Ho (16)	2006	58	Kinderen	?	$\geq$ 8	8	100	100

\*T otaal 820 kinderen (provocaties met kippenei, koemelk en pinda)

#### PVW van CRD

##### *Pinda*

Sinds enkele jaren is het mogelijk om sIgE tegen de afzonderlijke allergene eiwitten in pinda, ook wel componenten genoemd, te bepalen (ImmunoCap/ImmunoCAP ISAC). Tot dusver kan sIgE gemeten worden tegen de primaire pinda-eiwitten Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3, Ara h 6 en Ara h 9.

Bij kinderen en volwassenen die worden verdacht van pinda-allergie, is de diagnostische waarde van sIgE tegen de verschillende pindacomponenten vergeleken met sIgE tegen pinda-extract (SPT). sIgE tegen Ara h 2 is een betere predictor dan de huidige gebruikte tests (sIgE tegen pinda-extract en SPT) en heeft de beste diagnostische waarde van alle pindacomponenten bij zowel kinderen als volwassenen in Noord- en Midden-Europa.

In een recent gepubliceerde review is te zien dat sIgE tegen Ara h 2 in derdelijnscentra een betere diagnostische waarde heeft dan SPT of sIgE tegen pinda-extract, uitgaande van de klinisch gebruikte grenswaarde van 0,35 kU/l (ImmunoCAP) of 0,3 ISU/l (ImmunoCAP ISAC) (18).



<i>Kippenei</i>								
Auteur	Jaartal	Aantal patiënten	Populatie	Leeftijd (jaar)	slgE-afkapwaarde (kU/l)	Sens (%)	Spec (%)	PVW (%)
Sampson (6)	2001	100**	Allergie- centrum VS	Kinderen 0-14	6	64	90	96
Celik-Bilgili (43)	2005	41 186	Allergie- centrum Berlijn	Kinderen < 1 > 1	10,9 13,2	-	-	95%
<i>Koemelk</i>								
Auteur	Jaartal	Aantal patiënten	Populatie	Leeftijd (jaar)	slgE-afkapwaarde (kU/l)	Sens (%)	Spec (%)	PVW (%)
Sampson (6)	2001	100**	Allergie- centrum VS	Kinderen 0-14	32	34	100	100
Van der Gugten (7)	2008	213	Derdelijns-ziekenhuis Nederland	Kinderen 0-16	23			100
Yavuz (8)	2011	148	Turkije	Kinderen	13	98	39	95
<i>Pinda</i>								
Auteur	Jaartal	Aantal patiënten	Populatie	Leeftijd	SlgE-afkapwaarde (kU/l)	Sens (%)	Spec (%)	PVW (%)
Sampson (6)	2001	100**	Allergie- centrum VS	Kinderen 0-14	15	57	100	100
Maloney (9)	2008	324***	Kinder-ziekenhuis Colorado	Alle leeftijden 0-40	13	60	96	99
Nieuwaal (10)	2010	103	Derdelijns-ziekenhuis Nederland	Kinderen	24,1	48	98	95

Een recente Nederlandse studie, die niet werd genoemd in de review (18), vond dat de diagnostische waarde van slgE tegen Ara h 6 op populatieniveau gelijk is aan die van slgE tegen Ara h 2 (41). Op individueel niveau echter had 5% van de personen tegenstrijdige uitslagen bij een grenswaarde van 0,3 ISU/l, wat mogelijk zou kunnen resulteren in een gemiste diagnose als slechts één van beide tests wordt gebruikt.

Met slgE tegen Ara h 2 zijn bij studies uitgevoerd in het UMC Utrecht grenswaarden gevonden waarbij pinda-allergie (bij zowel kinderen als volwassenen) met zekerheid kan worden aangetoond en (alleen bij kinderen) met zekerheid kan worden uitgesloten. In een groep kinderen ouder dan 4 jaar die pindaprovocaties ondergingen, werd een PVW van 100% gevonden bij een afkapwaarde van 5,17 kU/l en een NVW van 100% bij een afkapwaarde van 0,07 kU/l (40). In totaal had 26% van de kinderen een waarde hoger dan 5,17 kU/l en 24% een lager dan 0,07 kU/l. Bij 50% kon de diagnose pinda-allergie dus adequaat gesteld of verworpen worden.

<i>Kippenei</i>								
Auteur	Jaartal	Aantal patiënten	Leeftijd (jaren)	Populatie	Kwaddel-grootte (mm)	Sens (%)	Spec (%)	PVW (%)
Sporik (11)	2000	190	Kinderen $\geq 2$	Derdelijns- allergie-centrum Australië	8			100
		120	< 2		6			100
Eigenmann (12)	1998	63	Kinderen	Klinisch onderzoeks-centrum USA	5			>95
Hill(13)	2001	820*	Kind (0-2)	Australië	6			100
Hill (14)	2004	377*	Kind ( $\geq 2$ )	Australië	$\geq 8$	30	100	100
		90*	Kind (< 2)		$\geq 6$	20	100	100
Cortot (15)	2011	47	Kinderen (2-17)		10			100
<i>Pinda</i>								
Auteur	Jaartal	Aantal patiënten	Leeftijd (jaren)	Populatie	Kwaddel-grootte (mm)	Sens (%)	Spec (%)	PVW (%)
Sporik (11)	2000	92	Kind ( $\geq 2$ ) Kind (< 2)	Derdelijns- allergie-centrum Australië	8			100
		(N=74) (N=18)			4			100
Eigenmann (12)	1998	35	Kinderen	Klinisch onderzoeks-centrum USA	6			> 95
Hill (13)	2001	820*	Kind (0-2)	Australië	4			100
Hill (14)	2004	377*	Kind ( $\geq 2$ )	Australië	$\geq 8$	51	100	100
		90*	Kind (< 2)		$\geq 4$	93	100	100
Ho (16)	2006	551	Kind (> 2)	Universitair allergie-centrum	$\geq 8$	30	99	96
		48	Kind ( $\leq 2$ )		$\geq 4$	74	100	100
Kagan (17)	2002	47	Kinderen	Kinderzieken-huis Montreal	$\geq 13$	26	100	100

In een studie van Klemans et al. (53) in een volwassen populatie werd een PVW van 100% voor Ara h 2 gevonden bij een afkapwaarde van 1,75 kU/l. 28% van de volwassenen had een hogere waarde. De maximale NWV die kon worden bereikt, was 63%. De conclusie was dat Ara h 2 de beste voorspeller is van pinda-allergie, maar in een volwassen populatie niet gebruikt kan worden om pinda-allergie uit te sluiten.

In een recente publicatie van Beyer et al. (42) werd in een groep van 210 kinderen (mediane leeftijd 4,8 jaar) die provocaties ondergingen in verschillende ziekenhuizen in Duitsland, bij een afkapwaarde van 42,2 kU/l voor Ara h 2 een PVW van 95% gemeld. Wat opvalt, is dat deze afkapwaarde met een lagere PVW aanzienlijk hoger ligt dan de waarde die in het UMC Utrecht werd gevonden. In het artikel wordt een overzicht gegeven van de gepubliceerde afkapwaarden voor Ara h 2 met een maximale PVW. In geen van de studies was een afkapwaarde van Ara h 2 gevonden met een PVW van 95% of hoger. Wel scoorde de bepaling van slgE tegen Ara h 2 beter dan de SPT met pinda-extract of slgE tegen pinda.

### *Hazelnoot*

De huidige diagnostische tests, zoals slgE voor hazelnootextract en de SPT met hazelnootextract, zijn geen goede voorspellers van ernstige hazelnootallergie. Er zijn aanwijzingen dat de ernst van de allergische reactie gerelateerd is aan slgE gericht tegen een aantal hazelnootspecifieke allergenen (19,42). Er zijn verschillende hazelnootallergenen geïdentificeerd: de berkenpollengerelateerde hazelnootallergenen Cor a 1 (PR-10-proteïne) en Cor a 2 (profiline) en de allergenen zonder een relatie met berkenpollen Cor a 8 (LTP), Cor a 9 (11S-globuline), Cor a 11 (7S-globuline) en Cor a 14 (2S-albumine). Recent onderzoek heeft aangetoond dat de aanwezigheid van slgE tegen de hazelnootallergenen Cor a 9 en Cor a 14 sterk correleert met ernstige hazelnootallergie (19).

De diagnostische waarde van de huidige en nieuwe hazelnootallergietests is in het UMC Utrecht onderzocht in een populatie van 82 kinderen en 79 volwassenen met sensibilisatie voor hazelnootextract. slgE tegen de nieuwe componenten Cor a 9 en Cor a 14 bleek een betere voorspeller te zijn voor ernstige hazelnootallergie dan slgE voor hazelnootextract (19). Om de optimale afkapwaarde voor het aantonen van ernstige hazelnootallergie te vinden, werden sensitiviteit en specificiteit voor verschillende afkapwaarden berekend. Bij kinderen bleek slgE  $\geq 1$  kU/l voor Cor a 9 of  $\geq 5$  kU/l voor Cor a 14 een zeer sterke aanwijzing te zijn voor ernstige hazelnootallergie, met een specificiteit van 93% en een sensitiviteit van 83%. Bij volwassenen bleek slgE  $\geq 1$  kU/l voor zowel Cor a 9 als Cor a 14 een zeer sterke aanwijzing te zijn voor ernstige hazelnootallergie, met een specificiteit van 98% en een sensitiviteit van 44%. Deze bevindingen suggereren dat de meerderheid van de kinderen en ongeveer de helft van de volwassenen met ernstige hazelnootallergie opgespoord kan worden met deze nieuwe diagnostische tests.

Een kleine groep kinderen (13%) en de helft van de volwassenen met ernstige hazelnootallergie had geen slgE voor Cor a 9 of Cor a 14. Deze groep bleek alleen slgE te hebben voor het berkenpollengerelateerde hazelnootallergeen Cor a 1. Dat was een opvallende bevinding, aangezien dit allergeen over het algemeen geassocieerd is met milde klachten, beperkt tot jeuk in mond en keel na de ingestie van hazelnoot. Inderdaad was bij alle kinderen (100%) en bijna alle volwassenen (97%) met milde hazelnootallergie slgE voor Cor a 1 aantoonbaar. Met slgE voor Cor a 1 kon men geen onderscheid maken tussen kinderen en volwassenen met milde hazelnootallergie en personen die hazelnoot tolereerden. Deze bevindingen geven aan dat de afwezigheid van slgE voor Cor a 9 en Cor a 14 een ernstige hazelnootallergie niet met zekerheid uitsluit (19). Dit bleek ook uit een studie van Beyer et al. (42), waarbij voor Cor a 14 bij een grenswaarde van 0,1 kU/l een sensitiviteit van 92% werd gevonden.

Er is slechts een beperkt aantal studies naar sensitiviteit en specificiteit van component-slgE tegen onder meer kippenei, koemelk, soja, kiwi, wortel, knolselderij, garnaal en kers. Deze worden hieronder besproken.

### *Kippenei en koemelk*

Er is 1 studie uitgevoerd bij 68 kinderen waarin gekeken wordt naar de sensitiviteit en specificiteit van sIgE tegen componenten van rauw en gekookt ei (Gal d 1, 2, 3, 5). Deze studie neemt afkapwaarden van sIgE variërend van 0 tot 0,41 kU/l (ISAC). Sensitiviteit en specificiteit zijn respectievelijk 20-84% en 84-100% (20).

In de studie van Caubet et al., waarin 107 patiënten werden geïncludeerd, worden sensitiviteit en specificiteit weergegeven in een AUC. De AUC van kippenei is 75,9%, van ovalbumine 79,9% en van ovomucoïd 66,7% (21).

In een andere studie, met 108 patiënten, wordt onderscheid gemaakt tussen allergie voor rauw en voor verhit ei. Sensitiviteit en specificiteit van sIgE tegen eiwit zijn respectievelijk 97% en 29% in de groep met allergie voor rauw ei en 100% en 20% in de groep met allergie voor verhit ei. Bij sIgE tegen ovalbumine is dat 97% en 32% (allergie voor rauw ei) en 100% en 21% (allergie voor verhit ei), bij sIgE tegen ovomucoïd 87% en 41% (allergie voor rauw ei) en 97% en 36% (allergie voor verhit ei) (22).

Bij 170 patiënten onder 1 jaar is een prospectieve studie uitgevoerd naar sensitiviteit en specificiteit van sIgE tegen componenten van koemelk ( $\alpha$ -lactalbumine (ALA),  $\beta$ -Lactoglobuline (BLG) en caseïne). Sensitiviteit en specificiteit van sIgE tegen ALA waren respectievelijk 55% en 84%, tegen BLG 59% en 80% en tegen caseïne 71% en 75%. De afkapwaarde van sIgE was 0,35 kU/l (23).

De studie van D'Urbano et al. toont bij een groep van 104 patiënten onder andere de AUC van sensibilisatie voor componenten van koemelk en kippenei. Sensibilisatie voor Gal d 1-5 geeft een AUC variërend van 55%-84%, waarbij Gal d 1 de hoogste waarde toont.

In een studie door Saarinem et al. is gekeken naar sensitiviteit en specificiteit van sIgE tegen koemelkeiwitfracties (ALA, BLG en caseïne). Er zijn 26 patiënten getest en als afkapwaarde is een positieve testuitslag genomen ( $> 0,35$  kU/l). De sensitiviteit van de test was 26% en de specificiteit 92% (25).

Diéquez et al. tonen bij 104 kinderen in Spanje een positief voorspellende waarde van 73,2% voor de SPT tegen kippenei en van 95,4% voor die tegen ovomucoïd, bij een grenswaarde van 6 en 5 mm, respectievelijk (26). De studie van Larabee et al. toont bij 52 kinderen ook de hoge voorspellende waarde (100%) aan van ovomucoïd bij een sIgE-grenswaarde van 0,45 kU/l (27).

### *Soja*

In de studie van Klemans et al. werden sensitiviteit en specificiteit onderzocht van de verschillende componenten van soja: 2S-albumine (68% en 73%), Gly m 4 (58% en 36%), Gly m 5 (63% en 73%) en Gly m 6 (68% en 73%) (28).

### *Kiwi*

In een grote Europese studie is voor kiwi-allergie aangetoond dat door het gebruik van een panel met 6 kiwi-allergenen (Act d 1, Act d 2, Act d 5, Act d 8, Act d 9 en Act d 10) de diagnostische sensitiviteit stijgt naar 65%, vergeleken met 20% voor SPT en 46% voor ImmunoCAP met kiwi-extract. Tevens kwam in dit onderzoek naar voren dat sensibilisatie voor het stabiele allergeen Act d1 gerelateerd is aan ernstige kiwi-allergie (29).

### *Wortel*

De studie van Ballmer-Weber et al., waarin 81 patiënten zijn geïncludeerd, toont dat de uitkomst van het provocatieonderzoek het best te voorspellen is op basis van de wortelcomponent rDau c 1.0104. In 98% van de gevallen gaat sensibilisatie voor rDau c 1.0104 samen met een positieve provocatie met wortel (30). Sensitiviteit en specificiteit van sIgE tegen wortelcomponenten zijn niet bepaald. Een recentere studie van Ballmer-Weber ondersteunt deze bevinding; er wordt in 90% van de gevallen een positieve provocatie gevonden als sIgE aantoonbaar is tegen ten minste één van de wortelcomponenten (31).

### *Knolselderij*

De sensitiviteit van de bepaling van sIgE tegen componenten van knolselderij is in de studie met 24 patiënten van Bauermeister et al. 88%, waarbij Api g 1 het belangrijkste allergeen van knolselderij was (32).

-

### *Garnaal*

In de laatste studie werden sensitiviteit en specificiteit bepaald van component-sIgE tegen garnaal (rPen a 1). De sensitiviteit was 100%, de specificiteit 80% (33).

-

### *Kers*

Een tweetal studies onderzocht de meerwaarde van CRD voor kers. De studie van Reuter et al. toont bij 186 patiënten uit Centraal Europa en Spanje bij een mix van rPru av 1, 3 en 4 in de ImmunoCAP een sensitiviteit van 95% en voor kersextract een sensitiviteit van 65%. De studie van Ballmer-Weber et al. toont een sensitiviteit van 96% bij de 79 patiënten met sensibilisatie in de SPT voor ten minste één van de componenten rPru av 1, 4 en 3 (34, 35).

Concluderend lijkt componentendiagnostiek bij allergie voor koemelk en kippenei niet of nauwelijks de voorspellende waarde te verbeteren. Hetzelfde geldt voor tarwe en soja. Voor kiwi, kers, selderij, wortel en garnaal laten verschillende studies zien dat CRD de diagnostische sensitiviteit verbetert. De komende jaren zal duidelijk worden of de diagnostische waarde voor deze en andere voedingsmiddelen kan worden verbeterd.

### PVW van predictiemodellen

De nieuwste methode om de diagnostiek van voedselallergie te verbeteren is het gebruik van predictiemodellen. Deze zijn bedoeld om de uitkomst van provocatieonderzoek te voorspellen. In de studie van Zomer-Kooijker et al. werd gekeken of een combinatie van uitkomsten van SPT, sIgE en een of meerdere items van een voorafgaande aan de provocatie afgenomen gestandaardiseerde vragenlijst de uitkomst van de DBPGVP kon voorspellen (36). In totaal ondergingen 129 kinderen in de leeftijd van 2,9–8,3 jaar (mediaan 4,9 jaar) een DBPGVP met pinda (30), hazelnoot (16), koemelk (27), kippenei (20) of overige noten (9). Items uit de gestandaardiseerde voedselallergievragenlijst waren klachten gerapporteerd door ouders na inname (zwellingslippen/tong of jeuk in mond; niezen of loopneus; jeuk in ogen of traanogen; rode huid, urticaria of opvlammen eczeem; buikpijn, diarree of braken; hoesten of benauwdheid; lage bloeddruk of flauwvallen), tijd tussen inname en optreden klachten (< 5 min; 5-60 min; > 60 min) en kleinste hoeveelheid van het voedingsmiddel dat klachten uitlokt (mespuntje, meer dan mespuntje). Items die in een univariate analyse geassocieerd waren met de uitkomst van de provocatie met een p-waarde < 0,15, werden geïncludeerd in een *stepwise backward fashion selection* in een multivariaat logistisch regressiemodel, om hun onafhankelijke waarde in de predictie van een positieve DBPGVP te evalueren ( $p < 0,05$ ). Vervolgens werd met de AUC de prognostische capaciteit

vastgesteld voor differentiatie tussen positieve en negatieve provocatietests, waarbij een AUC van <sup>3</sup> 0,9 als zeer goed werd beschouwd. Onafhankelijke variabelen waren indexvoedingsmiddel, slgE en de tijd tussen voedselinname en ontstaan van de allergische reactie. Door het berekenen van de regressiecoëfficiënten en het toekennen van punten aan de variabelen werd een predictiemodel ontwikkeld (score 0-10). Het discriminerend vermogen van dit model was 0.9 (AUC). Bij alle patiënten in de hoge (score <sup>3</sup> 9) en lage (score  $\leq$  3) risicogroepen (n = 32) kon de uitslag van de provocatietest juist voorspeld worden. Dit betekent dat het aantal provocatietests met 24% verminderd kan worden en zelfs met 50% als een misclassificatie van 3% wordt geaccepteerd.

In een studie van DunnGalvin et al. (2011) werd gekeken welke combinatie van variabelen de uitkomst van de provocatietest met melk, kippenei of pinda bij kinderen uit het Verenigd Koninkrijk en Ierland kon voorspellen (37). Het predictiemodel bestond uit drie fasen (onderzoek/haalbaarheid, ontwikkeling en validatie) waarbij gebruik werd gemaakt van drie verschillende patiëntendatasets. In de eerste fase (onderzoek/haalbaarheid) werd bij kinderen die een provocatietest hadden ondergaan voor pinda in een univariate analyse vastgesteld welke factoren zijn geassocieerd met een positieve provocatietest (n=239), melk (n = 110) en kippenei (n = 80). De volgende variabelen werden onderzocht (verdeeld in ja/nee): ooit reactie op voedingsmiddel gehad, grootte van SPT en hoogte van slgE (pinda: > 8 mm en > 15 kU/l; kippenei > 7 mm en > 7kU/l; melk > 8 mm en > 15 kU/l) en leeftijd (> 7 jaar). Met Door logistische regressieanalyse werd een predictiemodel vastgesteld voor pinda, kippenei en melk. Dit predictiemodel werd retrospectief getest in een groep kinderen die een provocatietest hadden ondergaan voor pinda (n = 94), melk (n = 58) en kippenei (n = 137). Hierbij werden ook totaal IgE en geslacht toegevoegd en de klachten vóór de provocatietest gecategoriseerd (huid, orale of gastro-intestinale of bovensteluchtwegklachten alleen; bovensteluchtwegklachten en gastro-intestinale klachten of 2 orgaansystemen; lagereluchtwegklachten of 3 orgaansystemen: cardiovasculair of 4 orgaansystemen). De AUC was voor deze allergenen gemiddeld 0,95 (95%-BI 0.90-0.99). Het predictiemodel met 6 variabelen werd vervolgens gebruikt om de uitkomst van 30 pinda-, 20 melk- en 20 kippeneiprovocaties te voorspellen (prospectief). De voorspellende waarde van het model had een AUC van 0,97 voor pinda, 0,95 voor kippenei en 0,94 voor melk (BI niet bekend).

Het predictiemodel van DunnGalvin werd ook toegepast op een populatie van 100 Nederlandse kinderen met verdenking op pinda-allergie (Klemans et al., 2013) (38). De AUC was lager dan in de populatie van DunnGalvin, namelijk 0,88 (95%-BI 0,81-0,94) tegen 0,93-0,97. Ook bleek dat het model niet goed was te valideren. Er werd een nieuw model ontwikkeld en gevalideerd dat slechts uit vier parameters bestond (seks, SPT, slgE en totaal IgE), wat een AUC opleverde van 0,94 (95%-BI 0,89-0,98). Dat betekende dat in de onderzochte populatie 59% van de patiënten juist gediagnosticeerd kon worden en dus geen provocatietest hoefde te ondergaan. De voorspellende waarde van alleen slgE voor Ara h 2 gaf echter al een vergelijkbare AUC: 0,90 (95%-BI 0,85-0,96), wat betekent dat 50% van de populatie juist gediagnosticeerd werd op basis van de Ara h 2-uitslag alleen.

In een retrospectieve studie van Cianferoni et al. bij 983 kinderen ( $5 \pm 2,6$  jaar) die een open provocatie ondergingen voor melk (n = 290), pinda (n = 282) of kippenei (n = 410) werd aan de hand van anamnese, SPT en slgE een voedselprovocatiescore ontwikkeld om het risico op een ernstige reactie tijdens de provocatie te voorspellen (39). Met multilogistische analyse werd vastgesteld dat kwaddelgrootte bij de SPT (> 9 mm), slgE (> 5 kU/l), anamnese van gastro-intestinale, respiratoire of multi-orgaanreacties of anafylaxie (niet-cutane reacties) en leeftijd (> 5 jaar) onafhankelijk zijn geassocieerd met een positieve provocatietest of anafylaxie. Via univariate

logistische regressie werd de voedselprovocatiescore (de genoemde onafhankelijke parameters kregen 1 punt) vergeleken met de ernst van positieve provocatietest (positief, anafylaxie, of anafylaxie bij dosis < 1 g). Een score van > 4 gaf een positief voorspellende waarde van 95% of meer op een anafylactische reactie bij de provocatietest (ook bij een dosis van < 1 g). Een score < 1 had een negatief voorspellende waarde van 95%.

Het nut van predictiemodellen moet verder worden onderzocht. Ieder model moet in een aantal andere centra gevalideerd worden.

---

[1] "Poolen" kan verwijzen naar het combineren van gegevens, maar kan ook verwijzen naar het combineren van informatie in plaats van de ruwe data. Een van de meest voorkomende vormen van gebruik van pooling is bij het schatten van variantie. Als we verwachten dat populaties dezelfde variantie hebben, maar niet noodzakelijk hetzelfde gemiddelde, kunnen we de schattingen van de variantie berekenen op basis van monsters van de groepen en ze bundelen (met een gewogen gemiddelde) om een enkele schatting van de gemeenschappelijke variantie te krijgen.

## Zoeken en selecteren

Er is literatuur onderzoek gedaan naar sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarden van:

1. De HPT met voedingsextract;
2. Serologische bepaling van sIgE tegen voedingsextract;
3. Serologische bepaling van sIgE tegen allergeencomponenten van het extract (CRD);
4. Predictiemodellen.

### Sensitiviteit en specificiteit van SPT en sIgE

Om de uitgangsvraag met betrekking tot sensitiviteit en specificiteit van SPT en sIgE te beantwoorden, is gebruik gemaakt van de systematische review uitgevoerd namens de EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Group in 2013, *The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis*. Deze studie is geselecteerd omdat dit de enige systematische review is waarbij de diagnostische accuratesse van SPT en sIgE met extracten en allergeencomponenten is afgezet tegen de gouden standaard, de DBPGVP. De accuratesse wordt in deze review weergegeven als de optimale afkapwaarde waarbij het discriminerend vermogen tussen patiënten die wel en niet allergisch zijn, maximaal is. Ook de bij deze afkapwaarde horende sensitiviteit en specificiteit zijn gegeven. Deze methode is vooral geschikt om tests onderling met elkaar te vergelijken. Voor deze review werden artikelen gezocht in de volgende databases: Cochrane Library, inclusief Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Reviews of Effectiveness (DARE), CENTRAL (Trials), Methods Studies; Health Technology Assessments (HTA), Economic Evaluations Database (EED), MEDLINE (OVID), Embase (OVID), CINAHL (Ebscohost), ISI Web of Science (Thomson Web of Knowledge); TRIP Database ([www.tripdatabase.com](http://www.tripdatabase.com)); Clinicaltrials.gov (NIH web). Niet-Engelstalige artikelen werden meegenomen en wanneer mogelijk geschikt bevonden vertaald.

De volgende studies werden geïncludeerd:

- Prospectieve, retrospectieve, *cross-sectional* en *case-control* studies;
- Studies met kinderen en volwassenen met verdenking op allergie voor koemelk, kippenei, tarwe, soja, pinda, noten, vis of schelp- en schaaldieren;
- Studies waarin de indextest de SPT en/of de sIgE is;
- Studies waarin de referentietest de DBPCFC is en ten minste 50% van de deelnemers deze test heeft ondergaan;
- Zonder beperking op jaartal van publicatie.

De volgende studies werden geëxcludeerd:

- Studies waarbij deelnemers werden geselecteerd op basis van sensibilisatie;
- Studies waarbij niet de aantallen echt positieven, echt negatieven, fout-positieven en fout-negatieven bepaald konden worden.

Twee reviewers beoordeelden onafhankelijk van elkaar de titels en abstracts van de gevonden artikelen. Als een artikel potentieel geschikt was, werd het volledige artikel beoordeeld en geïncludeerd of geëxcludeerd. Uit de geïncludeerde artikelen werden de benodigde data geëxtraheerd. Het risico van aanwezigheid van bias werd bepaald met QUADAS-2. In geval van discrepantie tussen beide reviewers werd steeds consensus bereikt. De data die uit de studies werden geëxtraheerd, betroffen patiëntkenmerken en de percentages echt positieve, echt negatieve, fout-positieve en fout-negatieve uitkomsten. Resultaten werden weergegeven in 2x2-tabellen per allergeen per studie. Als de 2x2-data niet vermeld waren, werden ze gereconstrueerd uit de gerapporteerde sensitiviteit, specificiteit en *likelihood ratios*. De diagnostische accuratesse van elke indextest werd bepaald voor elk allergeen. Voor elke test werden sensitiviteit en specificiteit uitgezet in *forest plots*, gebruikt om onder meer de weergave in de variatie in sensitiviteit en specificiteit tussen individuele studies te beoordelen, en in ROC-curve voor de weergave van gecombineerde sensitiviteit en specificiteit en mate van betrouwbaarheid. Statistische analyse werd uitgevoerd met Review Manager 5.2 (The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2012) en SAS-software (versie 9.2; SAS Institute, Cary, NC).

#### *Positief en negatief voorspellende waarde van SPT, sIgE, CRD en predictiemodellen*

Naast de review heeft de werkgroep nog gezocht naar andere artikelen waarin de voorspellende waarde van een SPT, sIgE tegen extract, allergeencomponenten (CRD) en predictiemodellen is weergegeven. De relevante artikelen zijn beperkt tot onderzoek bij mensen, gepubliceerd in de Engelse taal, tot en met 2014. De artikelen werden gevonden in de EMBASE-database.

De volgende zoektermen zijn gebruikt in EMBASE

('provocation test'/de OR provocation/de OR (provocati\* OR ((challeng\* OR stimulation\*) NEAR/3 (test\* OR food\* OR oral)) OR dbpcfc OR OFC OR OFCs):ab,ti) AND ('prick test'/de OR 'skin test'/de OR 'immunoglobulin E'/de OR 'immunoglobulin blood level'/de OR 'antibody blood level'/de OR 'immunoglobulin E antibody'/de OR (((skin OR prick ) NEAR/3 test\*) OR 'immunoglobulin E' OR sige OR ige OR (Component\* NEAR/3 diagnos\*)):ab,ti) AND (prediction/de OR 'predictive value'/de OR probability/de OR 'sensitivity and specificity'/de OR 'diagnostic accuracy'/de OR 'diagnostic test accuracy study'/de OR 'diagnostic error'/exp



OR 'correlation analysis'/de OR 'diagnostic value'/de OR (predict\* OR probab\* OR sensitiv\* OR specificit\* OR accura\* OR confirm\* OR underdiagnos\* OR overdiagnos\* OR misdiagnos\* OR (diagnos\* NEAR/3 (error\* OR fail\* OR value\*)) OR (false NEXT/1 (negative\* OR positive\*)) OR proof OR correlat\* OR useful\*):ab,ti) AND ('food allergy'/exp OR food/exp OR grain/exp OR cooking/de OR meal/exp OR fish/exp OR (food OR cooking OR meal OR bran OR cacao OR chocolate OR cereal\* OR bread OR buckwheat OR corn OR flour OR malt OR starch OR sago OR tapioca OR wheat OR dairy OR butter Or cheese OR milk OR egg OR fruit\* OR gluten OR honey OR meat OR nut OR nuts OR almond OR cashew OR hazelnut\* OR Macadamia OR pecan OR pistach\* OR peanut\* OR walnut\* OR vegetable\* OR tomat\* OR soy\* OR bean\* OR fish OR sesame OR maize OR rice OR grain OR sunflower OR pumpkin OR 'Pine nut' OR spice\* OR shrimp):ab,ti)

In totaal zijn 2382 studies gevonden, waarvan 23 voldeden aan onze inclusiecriteria:

- Studies met kinderen en volwassenen met verdenking op voedselallergie;
- Studies waarin de indextest de SPT en/of slgE (extract of allergeencomponenten) was, of een predictiemodel;
- Studies waarin de referentietest een voedselprovocatie-test was;
- Zonder beperking op jaartal van publicatie;

De volgende studies werden geëxcludeerd:

- Studies waar de positief en negatief voorspellende waarden van SPT of slgE (extract en componenten) niet > 95% was.

Er zijn nog 6 extra artikelen gevonden door 'snowballing' die ook voldeden aan onze inclusiecriteria. Verder is gebruik gemaakt van *expert* opinion, omdat een systematische literatuurzoektocht geen volledig antwoord gaf op de onderzoeksvraag.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2016

Laatst geautoriseerd : 01-01-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

## Referenties

- 1 - Asero R, Monsalve R, Barber D. Profilin sensitization detected in the office by skin prick test: a study of prevalence and clinical relevance of profilin as a plant food allergen. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1033-7.
- 2 - Gonzalez-Mancebo E, Gonzalez-de-Olano D, Trujillo MJ, Santos S, Gandolfo-Cano M, Melendez A, et al. Prevalence of sensitization to lipid transfer proteins and profilins in a population of 430 patients in the south of Madrid. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2011;21:278-82.
- 3 - Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1260-74.
- 4 - Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF Jr, Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the

- definition and management of anaphylaxis: summary report--Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391-7.
- 5 - Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69:76-86.
- 6 - Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891-6.
- 7 - Gugten AC van der, Otter M den, Meijer Y, Pasmans SG, Knulst AC, Hoekstra MO. Usefulness of specific IgE levels in predicting cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:531-3.
- 8 - Yavuz ST, Buyuktiryaki B, Tuncer A, Sekerel B, Kalayci O, Sackesen C, et al. Determination of specific IgE levels to predict clinical reactivity in Turkish children with cow's milk allergy. *Allergy* 2011;66(Suppl 94):388.
- 9 - Maloney JM, Rudengren M, Ahlstedt S, Bock SA, Sampson HA. The use of serum-specific IgE measurements for the diagnosis of peanut, tree nut, and seed allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:145-51.
- 10 - Nieuwaal NH van, Lasfar W, Meijer Y, Kentie PA, Flinterman AE, Pasmans SG, et al. Utility of peanut-specific IgE levels in predicting the outcome of double-blind, placebo-controlled food challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1391-2.
- 11 - Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1540-6.
- 12 - Eigenmann PA, Sampson HA. Interpreting skin prick tests in the evaluation of food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:186-91.
- 13 - Hill DJ, Hosking CS, Reyes-Benito LV. Reducing the need for food allergen challenges in young children: a comparison of in vitro with in vivo tests. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1031-5.
- 14 - Hill DJ, Heine RG, Hosking CS. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:435-41.
- 15 - Cortot CF, Sheehan WJ, Permaul P, Friedlander JL, Baxi SN, Gaffin JM, et al. Role of specific IgE and skin-prick testing in predicting food challenge results to baked egg. *Allergy Asthma Proc* 2012;33:275-81.
- 16 - Ho MH, Heine RG, Wong W, Hill DJ. Diagnostic accuracy of skin prick testing in children with tree nut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1506-8.
- 17 - Kagan R, Hayami D, Joseph L, St Pierre Y, Clarke AE. The predictive value of a positive prick skin test to peanut in atopic, peanut-naive children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:640-5.
- 18 - Klemans RJ, Os-Medendorp H van, Blankestijn M, Bruijnzeel-Koomen CA, Knol EF, Knulst AC. Diagnostic accuracy of specific IgE to components in diagnosing peanut allergy: a systematic review. *Clin Exp Allergy* 2014;45:720-30.
- 19 - Masthoff LJ, Mattsson L, Zuidmeer-Jongejan L, Lidholm J, Andersson K, Akkerdaas JH, et al. Sensitization to Cor a 9 and Cor a 14 is highly specific for a hazelnut allergy with objective symptoms in Dutch children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:393-9.
- 20 - Alessandri C, Zennaro D, Scala E, Ferrara R, Bernardi ML, Santoro M, et al. Ovomucoid (Gal d 1) specific IgE detected by microarray system predict tolerability to boiled hen's egg and an increased risk to progress to multiple environmental allergen sensitisation. *Clin Exp Allergy* 2012;42:441-50.
- 21 - Caubet JC, Bencharitwong R, Moshier E, Godbold JH, Sampson HA, Nowak-Wegrzyn A. Significance of ovomucoid- and ovalbumin-specific IgE/IgG(4) ratios in egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:739-47.
- 22 - Ando H, Moverare R, Kondo Y, Tsuge I, Tanaka A, Borres MP, et al. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:583-8.
- 23 - Garcia-Ara C, Boyano-Martinez T, Diaz-Pena JM, Martin-Munoz F, Reche-Frutos M, Martin-Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cows' milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:185-90.
- 24 - D'Urbano LE, Pellegrino K, Artesani MC, Donnanno S, Luciano R, Riccardi C, et al. Performance of a component-based allergen-microarray in the diagnosis of cow's milk and hen's egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2010;40:1561-70.
- 25 - Saarinen KM, Suomalainen H, Savilahti E. Diagnostic value of skin-prick and patch tests and serum eosinophil cationic protein and cow's milk-specific IgE in infants with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2001;31:423-9.
- 26 - Dieguez MC, Cerecedo I, Muriel A, Zamora J, Sanchez-Cano M, De la Hoz B. Skin prick test predictive value on the outcome of a first known egg exposure in milk-allergic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:319-24.
- 27 - Larabee KS, Sheehan WJ, Bartnikas LM, Petty C, Schneider LC, Phipatanakul W. Utility of ovomucoid specific IgE in

- predicting unheated egg food challenge outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(Suppl):AB112.
- 28 - Klemans RJ, Knol EF, Michelsen-Huisman A, Pasmans SG, Kruijf-Broekman W de, Bruijnzeel-Koomen CA, et al. Components in soy allergy diagnostics: Gly m 2S albumin has the best diagnostic value in adults. *Allergy* 2013;68:1396-402.
- 29 - Le TM, Bublin M, Breiteneder H, Fernandez-Rivas M, Asero R, Ballmer-Weber B, et al. Kiwifruit allergy across Europe: clinical manifestation and IgE recognition patterns to kiwifruit allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:164-71.
- 30 - Ballmer-Weber BK, Wangorsch A, Bohle B, Kaul S, Kundig T, Fotisch K, et al. Component-resolved in vitro diagnosis in carrot allergy: does the use of recombinant carrot allergens improve the reliability of the diagnostic procedure? *Clin Exp Allergy* 2005;35:970-8.
- 31 - Ballmer-Weber BK, Skamstrup Hansen K, Sastre J, Andersson K, Batscher I, Ostling J, et al. Component-resolved in vitro diagnosis of carrot allergy in three different regions of Europe. *Allergy* 2012;67:758-66.
- 32 - Bauermeister K, Ballmer-Weber BK, Bublin M, Fritsche P, Hanschmann KM, Hoffmann-Sommergruber K, et al. Assessment of component-resolved in vitro diagnosis of celeriac allergy *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1273-81 e2.
- 33 - Ayuso R, Sanchez-Garcia S, Pascal M, Lin J, Grishina G, Fu Z, et al. Is epitope recognition of shrimp allergens useful to predict clinical reactivity? *Clin Exp Allergy* 2012;42:293-304.
- 34 - Ballmer-Weber BK, Scheurer S, Fritsche P, Enrique E, Cistero-Bahima A, Haase T, et al. Component-resolved diagnosis with recombinant allergens in patients with cherry allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:167-73.
- 35 - Reuter A, Lidholm J, Andersson K, Ostling J, Lundberg M, Scheurer S, et al. A critical assessment of allergen component-based in vitro diagnosis in cherry allergy across Europe. *Clin Exp Allergy* 2006;36:815-23.
- 36 - Zomer-Kooijker K, Slieker MG, Kentie PA, Ent CK van der, Meijer Y. A prediction rule for food challenge outcome in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:353-9.
- 37 - DunnGalvin A, Daly D, Cullinane C, Stenke E, Keeton D, Erlewyn-Lajeunesse M, et al. Highly accurate prediction of food challenge outcome using routinely available clinical data. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:633-9 e1-3.
- 38 - Klemans RJ, Broekman HC, Knol EF, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Otten HG, Pasmans SGMA, et al. Ara h 2 is the best predictor for peanut allergy in adults. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:632-8 e1.
- 39 - Cianferoni A, Garrett JP, Naimi DR, Khullar K, Spergel JM. Predictive values for food challenge-induced severe reactions: development of a simple food challenge score. *Isr Med Assoc J* 2012;14:24-8.
- 40 - Klemans RJB, Otte D, Knol M, Knol EF, Meijer Y, Gmelig-Meyling FHJ, et al. The diagnostic value of specific IgE to Ara h2 to predict peanut allergy in children is comparable to a validated and updated diagnostic prediction model. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:157-63.
- 41 - Klemans RJB, Knol EF, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Knulst AC. The diagnostic accuracy of specific IgE to Ara h 6 in adults is as good as Ara h 2. *Allergy* 2014;69:1112-4.
- 42 - Beyer K, Grabenhenrich L, Hartl M, Beder A, Kalb B, Ziegert M, et al. Predictive values of component-specific IgE for the outcome of peanut and hazelnut food challenges in children. *Allergy* 2015;70:90-8.
- 43 - Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, Staden U, Nocon M, Beyer K, et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005;35:268-73.
- 44 - Vissers YM, Jansen AP, Ruinemans-Koerts J, Wichers HJ, Savelkoul HF. IgE component-resolved allergen profile and clinical symptoms in soy and peanut allergic patients. *Allergy* 2011;66:1125-7.
- 45 - Hofmann SC, Fischer J, Eriksson C, Bengtsson Gref O, Biedermann T, Jakob T. IgE detection to alpha/beta/gamma-gliadin and its clinical relevance in wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergy* 2012;67:1457-60.
- 46 - Eigenmann PA. The spectrum of cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:265-71.
- 47 - Flinterman AE, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Pasmans SGMA. Acute allergic reactions in children with AEDS after prolonged cow's milk elimination diets. *Allergy* 2006;61:370-4.
- 48 - Ballmer-Weber BK, Vieths S. Soy allergy in perspective. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2008 Jun;8(3):270-5. PubMed PMID: 18560305.
- 49 - Berneder M, Bublin M, Hoffmann-Sommergruber K, Hawranek T, Lang R. Allergen chip diagnosis for soy-allergic patients: Gly m 4 as a marker for severe food-allergic reactions to soy. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;161:229-33.
- 50 - Host A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy* 1990;45:587-96.
- 51 - Ford RP, Hill DJ, Hosking CS. Cows' milk hypersensitivity: immediate and delayed onset clinical patterns. *Arch Dis Child* 1983;58:856-62.

52 - Skypala IJ, Venter C, Meyer R, deJong NW, Fox AT, Groetch M, et al. The development of a standardised diet history tool to support the diagnosis of food allergy. Clin Transl Allergy 2015;5:7.

# Indicaties en contra-indicaties voor provocaties

## Uitgangsvraag

- Wat zijn absolute en relatieve contra-indicaties voor het doen van provocaties, en waarom?

## Aanbeveling

### Aanbeveling 1

Aanbevolen wordt om bij patiënten met absolute contra-indicatie geen provocaties te doen, maar af te wachten totdat, of maatregelen te treffen zodat de contra-indicatie niet meer actueel is.

### Aanbeveling 2

Aanbevolen wordt om over patiënten met een relatieve contra-indicatie en patiënten die een verhoogde kans hebben op ernstig reageren tijdens provocatie, te overleggen met, of te verwijzen naar een allergie-expertisecentrum.

### Aanbeveling 3

In situaties waarbij de patiënt een medicijn gebruikt dat de kans op ernstiger reageren kan vergroten, dat een adequate behandeling van anafylaxie kan belemmeren of dat de interpretatie van de uitkomst kan bemoeilijken, wordt – in overleg met de arts die het medicijn heeft voorgeschreven – aanbevolen het medicijn tijdelijk te staken of te vervangen door een alternatief.

### Aanbeveling 4

Uitstel van de provocatie moet overwogen worden als in de voorafgaande veertien dagen systemische steroïden zijn gebruikt, vanwege het risico op rebound van de aandoening waarvoor de steroïden zijn voorgeschreven.

## Rationale aanbeveling 1

De absolute contra-indicaties staan genoemd in de expert opinion.

Voor veel contra-indicaties geldt dat zij tijdelijk van aard zijn. Medicatie die kan interfereren met de uitkomst van de provocatie of met de behandeling van een reactie tijdens de provocatie, kan vaak worden gestaakt of vervangen worden voor een alternatief. Omdat gestreefd wordt naar optimale risicobeperking en provocatie een electieve procedure is, wordt aanbevolen provocaties pas te verrichten als een absolute contra-indicatie niet meer actueel is.

## Rationale aanbeveling 2

Wat wordt verstaan onder een allergie-expertisecentrum en wanneer sprake is van een relatieve contra-indicatie, is besproken in de expert opinion. Wanneer de kans op ernstig reageren verhoogd is, wordt besproken in de volgende module.

Voorop staat dat de kans op ernstig reageren tijdens de provocatie en de kans op een onbesliste uitkomst zo klein mogelijk moet worden gemaakt. Met een allergie-expertisecentrum kan besproken worden hoe hard de indicatie is, en bij een harde indicatie hoe de provocatie het best uitgevoerd kan worden, in welke setting en in

welk ziekenhuis. Allergie-expertisecentra kunnen met omliggende centra afspraken maken over welke provocaties in het expertisecentrum plaats moeten vinden en voor welke provocatie in een ander centrum verantwoord is.

In geval van persisterende relatieve contra-indicaties moet altijd de individuele afweging gemaakt worden tussen het risico op een potentieel ernstige reactie en het voordeel van zekerheid over het bestaan van de voedselallergie. Zeker bij aanwezigheid van meerdere contra-indicaties moet deze afweging altijd in samenspraak met de patiënt worden gemaakt (gedeelde besluitvorming).

### **Rationale aanbeveling 3**

Geadviseerd wordt de reguliere medicatie die de patiënt gebruikt wel door te gebruiken in die dosering waarmee de onderliggende ziektebeelden stabiel zijn. Het is bijvoorbeeld niet wenselijk dat inhalatie medicatie vanwege een eventueel potentieel nadelig effect op interpretatie van de uitkomst van de provocatie wordt afgebouwd maar alleen als het astma ook onder controle is met een lagere doses of frequentie van de inhalatie medicatie.

Geadviseerd wordt wel antihistaminica voor de duur van ten minste 72 uur te staken omdat die huidreacties kunnen onderdrukken en daarmee milde allergische reacties of de beginnende klachten van een ernstige reactie kunnen maskeren.

### **Rationale aanbeveling 4**

Er zijn beperkte (retrospectieve) data aanwezig die aangevuld met andere richtlijnen en klinische expertise, de basis vormen voor de adviezen ten aanzien van absolute en relatieve contra-indicaties.

De patiënten maken een individuele afweging betreffende de maatregelen die zij moeten nemen bij een niet bevestigde allergie, gebaseerd op de effecten op kwaliteit van leven en de verwachte risico's. Deze moeten dus in het gesprek met de patiënt aan de orde komen (gedeelde besluitvorming).

## **Overwegingen**

### **Kwaliteit van bewijs**

Er is gebruik gemaakt van bestaande richtlijnen en retrospectieve studies, waarvan de kwaliteit van bewijs niet is vastgesteld.

### **Patiëntperspectief en perspectief van de professional**

Medische condities als astma en eczeem zijn vaak tijdelijk niet onder controle, aandoeningen als virale infecties, rhinoconjunctivitis door pollen zijn vaak tijdelijk van aard en medicatie kan vaak zonder risico voor de patiënt tijdelijk gestaakt worden. In die situaties lijkt het voldoende dat er aanwijzingen zijn dat dergelijke condities en medicatie een verhoogd risico kunnen vormen op ernstiger reageren, de behandeling van anafylaxie kunnen bemoeilijken of de interpretatie van de uitkomst van de provocatie bemoeilijken. Het is in het belang van patiënt en arts dat elke mogelijke en vermijdbare situatie wordt vermeden waarin de patiënt ernstiger kan reageren of de kans op een onbesliste uitkomst verhoogd is, ook al ontbreekt direct bewijs dat dit risico er daadwerkelijk is.

Als de indicatie voor een voedselprovocatie hard is en een bepaalde contra-indicatie vermoedelijk niet op korte termijn zal verdwijnen, wordt geadviseerd te overleggen met een allergie-expertisecentrum over hoe de provocatie het best uit te voeren en de wat de beste provocatie setting is. De werkgroep is van mening dat voor

provocaties bij patiënten met een relatieve contra-indicatie of die een verhoogd kans hebben op een ernstige reactie, ruime ervaring nodig is om tot een goede indicatiestelling te komen, de juiste keuze te maken voor het provocatiemateriaal en provocatieschema en voor de behandeling van ernstige allergische reacties. Deze ervaring is het meest voorhanden in zogenoemde allergie-expertisecentra.

Daarbij moet de patiënt goed worden betrokken bij de keuze voor al dan niet uitvoeren van de provocatie, met name bij relatieve risico's. Voor de patiënt is het een individuele afweging tussen het ondergaan van een provocatie met meer risico's en dieetfactoren die de kwaliteit van leven negatief beïnvloeden.

In de praktijk worden de volgende risicofactoren van belang geacht:

Atopische aandoeningen en chronische urticaria die kunnen interfereren met de uitkomst van de provocatie:

*a. Actieve allergische aandoening en chronische urticaria*

Wanneer er een actieve allergische aandoening bestaat tijdens de provocatie, is het aannemelijk dat tijdens de provocatie aangaande die betreffende tractus geen goed onderscheid kan worden gemaakt tussen een exacerbatie van de klachten op basis van het natuurlijke, wisselende beloop en een beginnende allergische reactie. Hierdoor bestaat het risico dat een beginnende allergische reactie op het te provoceren voedingsmiddel niet als zodanig wordt herkend, waardoor bij voortzetten van de provocatie potentieel ernstiger symptomatologie ontstaat. Met betrekking tot dit laatste aspect is geen literatuur beschikbaar.

*b. Onvoldoende gecontroleerde allergische aandoening*

Dit betreft ernstig eczeem en gedeeltelijk of niet gecontroleerd astma, waarbij ondanks maximale behandeling geen volledige controle is bereikt. Er is met name geen bewijs in de literatuur dat ernstig eczeem kan leiden tot een ernstiger beloop van een eventuele anafylaxie, maar in de praktijk lijkt dat wel zo te zijn.

Ziekten en condities die kunnen interfereren met veiligheid of uitkomst van de provocatie:

*c. Infecties, koorts en vaccinatie*

Er is geen literatuur over de invloed van een zojuist gekregen vaccinatie met de daarbij behorende immuunrespons op voedselprovocaties en potentiële reacties. Het lijkt zinvol om de *state of the art* in het kader van subcutane immunotherapie, waarbij immunotherapie wordt ontraden in de week voor en de week na de vaccinatie, te extrapoleren naar voedselprovocaties. Ook bij patiënten die koorts en dus een actieve infectie hebben, lijkt uitstel van de provocatie tot herstel is opgetreden noodzakelijk.

*d. Zwangerschap*

Zwangerschap is een risicofactor voor gecompliceerd beloop van anafylaxie; mogelijk is er een verhoogd risico op partus prematurus. Er is geen grotere kans op of ernstiger beloop van de anafylaxie zelf.

*e. Actieve chronische aandoening (niet nader gespecificeerd)*

Er is geen literatuur beschikbaar die op gerandomiseerde wijze een risico-inschatting mogelijk maakt. De keuze berust op de klinische inschatting van de arts.

*f. Wanneer problemen kunnen worden verwacht voor het verkrijgen van intraveneuze toegang of voor het open houden van de luchtwegen*

Er is geen literatuur beschikbaar die op gerandomiseerde wijze een risico-inschatting mogelijk maakt. De keuze berust op de klinische inschatting van de arts.

*g. FEV1 < 70%*

Uitgaande van de ervaringen bij pulmonologisch onderzoek, die ertoe hebben geleid dat histamineprovocatie slechts wordt uitgevoerd bij een FEV1 boven 70%, lijkt het aangewezen dezelfde grens te hanteren bij voedselprovocaties.

*h. Slechte hartfunctie en instabiele angina pectoris*

Het lijkt aangewezen om bij een slechte of instabiele cardiale situatie geen risico's te nemen die zouden kunnen lijden tot anafylaxie, omdat zowel de anafylaxie als de behandeling daarvan tot ernstige morbiditeit en mortaliteit zou kunnen leiden.

Medicatie en aanwezigheid van cofactoren die kunnen interfereren met de veiligheid of uitkomst van de provocatie

*i. NSAID's*

In de praktijk worden er geen problemen gezien van een dosis van 100 mg aspirine of lager, zoal veel wordt toegepast bij cardiale en cerebrale vasculopathie. Hiervoor is echter geen bewijs in de literatuur.

*j. Gebruik van immuunsuppressiva*

Ten tijde van de provocatie wordt gebruik van medicatie die de mogelijke allergische reacties kan beïnvloeden, zoals steroïden en andere immuunsuppressiva, ontraden. Hiervoor is geen bewijs in de literatuur. Ook wordt geadviseerd om geen steroïden toe te passen ter behandeling van een exacerbatie in de 14 dagen voorafgaand aan de provocatie, gezien de kans op rebound in deze periode.

Wat betreft omalizumab moet worden opgemerkt dat de uitkomst van de provocatie slechts geldig is zolang de therapie wordt voortgezet. Na het staken van omalizumab moet de provocatie herhaald worden.

*k. Cofactoren*

Er zijn diverse cofactoren bekend die een rol spelen bij anafylaxie. In een recente review (37) worden genoemd inspanning, menstruatie, NSAID's, alcohol, lichaamstemperatuur, acute infecties en antacida. Een deel hiervan is al ter sprake gekomen. Forse lichamelijke inspanning moet tijdens reguliere provocatie vermeden worden; inspanningsafhankelijke voedselafhankelijke anafylaxie valt buiten het bestek van deze richtlijn. De invloed van hormonale veranderingen op voedselallergische reacties is pas recent beschreven en nog onderhevig aan discussie. Van alcohol is het effect als cofactor onduidelijk, maar alcoholgebruik beïnvloedt in elk geval de symptoomperceptie van de patiënt. De lichaamstemperatuur heeft een nauwe spreiding; zowel in een koude als in een warme omgeving kan de ernst van de reactie toenemen. De pathofysiologie hiervan is onduidelijk. Antacida kunnen zowel op korte als op langere termijn allergische reacties geven. Protonpompremmers (PPI) zouden sensitisatie vergemakkelijken. Bij PPI-gebruik kan de vertering van allergenen worden vertraagd, waardoor een grotere hoeveelheid intacte allergenen de bloedbaan kan bereiken en de kans op een ernstiger reactie vergroot is.



## Inleiding

Tot het verrichten van een voedselprovocatie kan worden besloten na gedegen evaluatie van de indicaties en contra-indicaties. Voedselprovocatie betreft een in principe electieve medische interventie met het risico op allergische reacties. Al zijn er sinds 1976 in Pubmed geen fataliteiten gerapporteerd geassocieerd met voedselprovocaties, toch zijn er risico's met potentieel levensbedreigende impact. Dit betekent dat alleen bij die patiënten provocaties moeten worden uitgevoerd bij wie dat leidt tot verbetering van de medische zorg of van de kwaliteit van leven.

Momenteel gelden in het algemeen de volgende indicaties voor orale voedselprovocaties (1- 5):

- Initiële diagnosestelling na acute reacties;
- Evaluatie van de tolerantie- ofwel reactiedrempel;
- Periodieke follow-up ter evaluatie van het ontstaan van tolerantie;
- Vaststellen van klinische relevantie van sensibilisatie bij onduidelijke anamnese of bij ontbreken daarvan;
- Evaluatie van klinische reactiviteit bij dieetbeperkingen op basis van subjectieve klachten;
- Bepaling van tolerantie voor bewerkte voeding, zoals verhitte melk en verhit fruit of verhitte groente.

Contra-indicaties voor provocaties worden gevormd door factoren die geassocieerd zijn met toename van het risico op anafylaxie, de kans op complicaties als gevolg van anafylaxie, factoren die van negatieve invloed zijn op de behandeling van anafylaxie of factoren die de interpretatie van de uitkomst van de provocatie bemoeilijken. Wij gaan hier in op de absolute contra-indicaties en op de cofactoren die een relatieve contra-indicatie vormen, zeker wanneer er meerdere aanwezig zijn. Absolute contra-indicaties worden gedefinieerd als op zich voldoende reden om geen provocatie uit te voeren. Voor relatieve contra-indicaties geldt dat extra voorzorgsmaatregelen aan de orde zijn.

## Conclusies

### Contra-indicaties bij voedselprovocaties

Contra-indicaties voor provocaties worden gevormd door factoren die geassocieerd zijn met een toename van het risico op anafylaxie of die de behandeling van anafylaxie negatief beïnvloeden en door condities die de interpretatie van de uitkomst van de provocatie bemoeilijken.

In studies met voedselprovocaties zijn patiënten met slechte lichamelijke conditie of actieve of slecht gecontroleerde chronische aandoeningen en patiënten die bepaalde potentieel risicovolle medicatie gebruiken, altijd geëxcludeerd. Daarom is geen direct bewijs te vinden voor een effect van deze aandoeningen en deze medicatie op de kans op ernstig reageren tijdens of de interpretatie van een voedselprovocatie.

## Samenvatting literatuur

Er zijn geen prospectieve studies verricht die zich richten op het risico op anafylaxie bij patiëntengroepen met en zonder veronderstelde risicofactoren op ernstige reacties (bijvoorbeeld slecht gecontroleerd astma). De beschikbare retrospectieve data van patiënten met anafylaxie die aanwijzingen geven dat bepaalde condities of

gebruik van bepaalde medicatie de kans op anafylaxie verhoogt of de behandeling nadelig beïnvloedt, komen uit studies met immunotherapie, analyses van patiënten die zich op de spoedeisende hulp (SEH) melden met anafylaxie en studies naar fataliteiten en bijna-fataliteiten in het kader van voedselallergische reacties. Hiernaast zijn de al gepubliceerde richtlijnen nageslagen op adviezen hieromtrent.

## 1. Atopische aandoeningen die kunnen interfereren met de uitkomst van de provocatie

### *a. Ernstig astma*

In epidemiologische studies is astma de sterkste risicofactor geassocieerd met fatale anafylaxie. Zeker een ongecontroleerd astma, met een FEV1 van < 70%, is zowel bij de studies naar presentaties op de SEH als bij immunotherapie sterk geassocieerd met zeer ernstig verlopende anafylaxie (19-25).

### *b. Actieve allergische aandoening en chronische urticaria*

De allergische aandoeningen betreffen actief eczeem, actieve allergische rhinoconjunctivitis en actief astma. Epidemiologische studies wijzen atopische aandoeningen anders dan voedselallergie aan als de meest voorkomende aandoening bij patiënten met anafylaxie. De patiënten die anafylaxie doormaken, hebben over het algemeen meerdere actieve atopische aandoeningen.

## 2. Ziekten en condities die kunnen interfereren met de veiligheid of uitkomst van de provocatie

### *a. Chronische longziekte*

Brown (35) concludeert dat in de beschikbare epidemiologische literatuur een pre-existente longaandoening niet zozeer was geassocieerd met de ernst van de reactie op voeding als wel met de mate van hypoxie. Dit effect was onafhankelijk van etiologie, leeftijd, medicatiegebruik en andere comorbiditeit.

### *b. Infecties, koorts en vaccinatie*

De vroege fase van koortsende infecties predisponeert tot het verergeren van anafylaxie. Naast casuïstiek komt het bewijs hiervoor van de anafylaxieregistratie, waarin bij kinderen in ongeveer 2,5-3% van de gevallen en bij volwassenen in ongeveer 1,3-11% van de gevallen een co-existente infectie wordt geregistreerd tijdens de anafylaxie. Dit wordt het meest gezien bij anafylaxie door subcutane immunotherapie. Ook in de studies naar orale tolerantie-inductie worden inspanning en infectie als belangrijke cofactoren voor anafylaxie beschreven (7).

### *c. Mastocytose en mestcelactivatiesyndroom*

De prevalentie van atopie bij patiënten met mastocytose is gelijk aan die in de normale populatie. Er wordt in de literatuur geen duidelijk verschil aangegeven in de relatie tussen atopie en ernst van de symptomatologie bij patiënten met mastocytose en de normale populatie (26). Wel is er een relatie tussen het basale serumtryptase en de ernst van de anafylaxie bij *Hymenoptera*-allergie (27). Basaal serumtryptase is een maat voor de verhoging van het aantal mestcellen bij mastocytose en lijkt ook een indicator voor ernstige allergische reacties in deze populatie. Bij kinderen met cutane mastocytose zijn 2 factoren gevonden die tezamen een sterke voorspeller vormen voor ernstige mestcelmediator gerelateerde symptomatologie, waarvoor opname en in sommige gevallen IC-opname noodzakelijk bleek. Het gaat om de combinatie van intensieve huidaantasting met urticaria pigmentosa over meer dan 90% van het lichaamsoppervlak, met een verhoogde concentratie basaal serumtryptase ( $45,5 \pm 5.2 \mu/l$ ) (36).

### 3. Medicatie en co-factoren die kunnen interfereren met veiligheid of met uitkomst van de provocatie

#### *a. Bètablokkers*

Bètablokkers kunnen door verhoogde kans op bronchoconstrictie en verminderde cardiale contractiliteit de kans op (ernstiger beloop van) anafylaxie verhogen. De associatie met bètablokkers wordt geïllustreerd in de literatuur over anafylaxie. Brown et al. (12) rapporteerde in een retrospectieve studie naar 1149 SEH-bezoeken van kinderen en volwassenen met anafylaxie dat 2% van deze populatie ten tijde van het bezoek bètablokkers gebruikte. Verder bleek dat 12% een ernstige anafylaxie doormaakte, gekenmerkt door hypotensie, collaps en hypoxie. Het gebruik van bètablokkers was univariaat geassocieerd met deze ernstige anafylaxie. Na correctie voor de leeftijd bleek dit niet significant. Een andere studie rapporteerde over de invloed van antihypertensiva op de ernst van de anafylaxie en vond een OR van 2,2 voor betrokkenheid van meer dan 3 orgaansystemen bij anafylaxie in combinatie met antihypertensiva, en een OR van 4,4 voor ziekenhuisopname (13). De OR's van de antihypertensiva waren gunstiger voor angiotensinereceptorblokkers en calciumkanaalblokkers, de eerste werden in het cohort te weinig gebruikt om hierover een uitspraak te kunnen doen.

#### *b. NSAID's*

Mogelijk hebben NSAID's een effect op de *tight junctions* op enteraal niveau, waardoor toegenomen absorptie van allergeen kan optreden en het risico op een ernstige allergische reactie toeneemt. In de literatuur lijkt vooral een associatie te bestaan met voedselallergie die gemedieerd wordt door sIgE tegen LTP/eiwitten. Experimentele data suggereren een versterkende rol voor NSAID's in type I-allergische reacties (14). Ze lijken de intestinale absorptie te stimuleren en direct de effectorcel functie te moduleren. Matsuo et al. (15) toonden dit aan voor de combinatie van tarweallergie en inspanning, waarbij serumgladine spiegels correleerden met de symptomatologie, zowel na inspanning als na aspirine. Homnes et al. (16) toonden aan dat er in een populatie volwassenen met anafylaxie in enkele gevallen slechts een reactie optrad bij dubbelblinde voedselprovocatie als het allergeen werd gecombineerd met een cofactor als aspirine.

#### *c. ACE-remmers*

Fysiologisch gezien wordt de afbraak van bradykinine geremd door de remming van ACE. Een verhoogde bradykininespiegel is geassocieerd met angio-oedeem, bronchoconstrictie en hypotensie. Ook Summers et al. (10) vond een relatie tussen de ACE-spiegel bij patiënten met noten- en pinda-allergie en de mate van orofaryngaal oedeem. Deze patiënten gebruikten geen ACE-remmers. Een ACE-waarde in het onderste kwartiel gaf een OR van 9,7 voor faryngaal oedeem ten opzichte van hogere ACE-spiegels. De associatie van anafylaxie met ACE-remmers wordt verder geïllustreerd in de literatuur over *Hymenoptera*-allergie. Rueff et al. (11) toonden door pooling van retrospectieve data van 14 allergieklinieken aan dat ACE-remmers geassocieerd waren met ernstig verloop van de anafylaxie.

Brown et al. (12) voerden een retrospectieve studie uit naar 1149 SEH-bezoeken van kinderen en volwassenen met anafylaxie. 5% van deze populatie gebruikte ten tijde van het bezoek ACE-remmers en 12% maakte ernstige anafylaxie door, gekenmerkt door hypotensie, collaps en hypoxie. Het gebruik van ACE-remmers was univariaat geassocieerd met ernstige anafylaxie. Na correctie voor de leeftijd verdween deze significantie echter. Recent werd de invloed van antihypertensiva bestudeerd op de ernst van de anafylaxie, los van provocaties. Er werd een OR van 2,2 gezien voor betrokkenheid van meer dan 3 orgaansystemen bij anafylaxie in combinatie

met antihypertensiva en een OR van 4,4 voor ziekenhuisopname (13). De OR's van de verschillende antihypertensiva leken slechts gunstiger voor de angiotensinereceptorblokkers en de calciumkanaalblokkers, maar vooral de eerste werden te weinig gebruikt om hierover een uitspraak te kunnen doen.

#### *d. Wanneer antihistaminica niet kunnen worden gestaakt*

Dit kan zich met name voordoen in geval van chronische urticaria. In andere situaties is het staken van antihistaminica in combinatie met planning van de provocatie in het juiste seizoen goed mogelijk. Antihistaminica en medicatie met antihistamine werking kunnen symptomen maskeren. Er is geen literatuur waarbij prospectief is geëvalueerd wat het effect op het verloop en de uitkomst van een provocatie is onder bovengenoemde medicatie. Voor immunotherapie is de ervaring dat voortzetten van het gebruik van antihistaminica geen negatieve effecten oplevert (29-34). In die situatie is de doelstelling echter om een allergische reactie te voorkomen, terwijl het tijdens provocatie de bedoeling is om deze zo mogelijk te luxeren.

## **Zoeken en selecteren**

Een belangrijk onderliggend probleem is dat de pathofysiologie van anafylaxie slechts ten dele is begrepen, waardoor ernstige allergische reacties lastig te voorspellen zijn. Er worden in toenemende mate modellen ontwikkeld die de waarschijnlijkheid van een reactie kunnen voorspellen, maar de ernst van de te verwachten reactie blijkt uiterst moeilijk tot niet voorspelbaar te zijn. Hierop zijn veel factoren van invloed. Voor de bespreking lopen we puntsgewijs door de verschillende potentiële factoren en bespreken we het bewijs.

In de literatuur worden op basis van ervaring aanbevelingen gedaan voor de indicaties en contra-indicaties van provocaties.

Bij het beantwoorden van deze klinische vraag heeft de werkgroep er daarom voor gekozen om de al beschikbare richtlijnen te gebruiken: via <http://www.guideline.gov/>, <http://www.nice.org.uk/>, <http://www.cbo.nl/thema/richtlijnen/>, SUM search: <http://sumsearch.uthscsa.edu/> en <http://www.sign.ac.uk/>.

Aangezien wetenschappelijk literatuur waarvan bepaling van de kwaliteit van bewijs zinvol is, niet aanwezig is, zijn via de experts in de werkgroep sleutelartikelen opgevraagd en is via de referenties gezocht naar aanvullende studies (sneeuwbal methode). Selectiecriteria waren de doelgroep en het onderwerp van de uitgangsvraag. Er werden uiteindelijk 37 studies geïncludeerd.

## **Verantwoording**

Laatst beoordeeld : 01-01-2016

Laatst geautoriseerd : 01-01-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## **Referenties**

1 - Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organisation (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cows Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Ped Allergy Immunol* 2010;21:1-125.

- 2 - Boyce JA, Assaad A, Burks W, Jones SM, Sampson HA, Wood R et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1105-18.
- 3 - Nowak-Wegrzyn A, Assaad AH, Bahna AL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS, et al. Work Group report: Oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:S365-83.
- 4 - Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1260-74.
- 5 - Järvinen KM, Sicherer SH. Diagnostic oral food challenges: procedures and biomarkers. *J Immunol Meth* 383 (2012) 30-38
- 6 - Wölbring F, Biedermann T. Anaphylaxis: opportunities of stratified medicine for diagnosis and risk assessment. *Allergy* 2013;68:1499-508.
- 7 - Wölbring F, Fischer J, Körbele M, Kaseler S, Biedermann T. About the role and underlying mechanism of cofactors in anaphylaxis. *Allergy* 2013;68:1085-92.
- 8 - Perry TT, Matsui EC, Conover-Walker MK, Wood RA. Risk of oral food challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1164-8.
- 9 - Cardona V, Luengo O, Garriga T, Labrador-Horrillo M, Sala-Cunill A, Izquierdo A, et al. Co-factor-enhanced food allergy. *Allergy* 2012;67:1316-8.
- 10 - Summers CW, Pumphrey RS, Woods CN, McDowell G, Pemberton PW, Arkwright PD. Factors predicting anaphylaxis to peanuts and tree nuts in patients referred to a specialist center. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:632-8.c632.
- 11 - Rueff F, Przybilla B, Bilo MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1047-54.
- 12 - Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:371-6.
- 13 - Lee S, Hess EP, Nestler DM, Bellamkonda Athmaram VR, Bellolio MF, Decker WW, et al. Antihypertensive medication use is associated with increased organ system involvement and hospitalization in emergency department patients with anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1103-8.
- 14 - Suzuki Y, Ra C. Analysis of the mechanism for the development of allergic skin inflammation and the application for its treatment: aspirin modulation of IgE-dependent mast cell activation: role of aspirin-induced exacerbation of immediate allergy. *J Pharmacol Sci* 2009;110:237-44.
- 15 - Matsuo H, Morimoto K, Akaki T, Kaneko S, Kusatake K, Kuroda T, et al. Exercise and aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2005;35:461-6.
- 16 - Hompes S, Dölle S, Grünhagen J, Grabenhenrich L, Worm M. Elicitors and co-factors in food-induced anaphylaxis in adults. *Clin Transl Allergy* 2013;3:38.
- 17 - Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. The role of protein digestibility and antacids on food allergy outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1301-8.
- 18 - Asero R. Hypersensitivity to lipid transfer protein is frequently associated with chronic urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2011;43:19-21.
- 19 - Calvani M, Cardinale F, Martelli A, Muraro A, Pucci N, Savino F et al. Risk factors for severe pediatric food anaphylaxis in Italy. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:813-9.
- 20 - Iribarren C, Tolstykh IV, Miller MK, Eisner MD. Asthma and the prospective risk of anaphylactic shock and other allergy diagnosis in a large integrated health care delivery system. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:371-7.
- 21 - Kanman JA, Epstein TG. Immunotherapy Safety: What have we learned from surveillance surveys? *Cur Allergy Asthma Rep* 2013;13:381-8.
- 22 - Pumphrey. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 1999;30:1144-50.
- 23 - Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to food. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:191-3.
- 24 - Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992;327:380-4.

- 25 - Brown AFT, McKinnon D. Emergency department anaphylaxis: A review of 142 patients in a single year. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:861-6.
- 26 - Vlieg-Boerstra BJ, Duiverman EJ, Heide S van der, Bijleveld CM, Kukler J, Dubois AE. Should children with a history of anaphylaxis to foods undergo challenge testing? *Clin Exp Allergy*. 2008;38:1935-42.
- 27 - González de Olano D, de la Hoz Caballer B, Núñez López R, Sánchez Muñoz L, Cuevas Agustín M, Diéguez MC, et al. Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: a study of the Spanish network on mastocytosis (REMA). *Clin Exp Allergy* 2007;37:1547-55.
- 28 - Bonadonna P, Perbellini O, Passalacqua G, Caruso B, Colarossi S, Dal Fior D, et al. Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:680-6.
- 29 - Portnoy J, Bagstad K, Kanarek H, Pacheco F, Hall B, Barnes C. Premedication reduces the incidence of systemic reactions during inhalant rushimmunotherapy with mixtures of allergenic extracts. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1994;73:409-18.
- 30 - Hejjaoui A, Ferrando R, Dhivert H, Michel FB, Bousquet J. Systemic reactions occurring during immunotherapy with standardized pollen extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:925-33.
- 31 - Nielsen L, Johnson CR, Mosbech H, Poulsen LK, Malling HJ. Antihistamine premedication in specific cluster immunotherapy: a double-blind, placebocontrolled study. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1207-13.
- 32 - Brockow K, Kiehn M, Riethmüller C, Vieluf D, Berger J, Ring J. Efficacy of antihistamine pretreatment in the prevention of adverse reactions to Hymenoptera immunotherapy: a prospective, randomized, placebocontrolled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:458-63.
- 33 - Berchtold E, Maibach R, Müller U. Reduction of side effects from rushimmunotherapy with honey bee venom by pretreatment with terfenadine. *Clin Exp Allergy* 1992;22:59-65.
- 34 - Reimers A, Hari Y, Müller U. Reduction of side-effects from ultrarush immunotherapy with honeybee venom by pretreatment with fexofenadine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy* 2000;55:484-8.
- 35 - Brown SGA. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;371-6.
- 36 - Alvarez-Twose I, Vañó-Galván S, Sánchez-Muñoz L, Morgado JM, Matito A, Torrelo A, et al. Increased serum baseline tryptase levels and extensive skin involvement are predictors for the severity of mast cell activation episodes in children with mastocytosis. *Allergy* 2012;67:813-21.
- 37 - Niggemann B, Beyer K. Factors augmenting allergic reactions. *Allergy* 2014;69:1582-7.

## Keuze tussen open en dubbelblinde provocatie

### Uitgangsvraag

- Hoe vaak komen fout-positieve en ongewenste provocatie-uitkomsten voor en kunnen deze kansen vooraf worden geschat?
- Kan de kans op een overtuigend positieve uitkomst of negatieve uitkomst vooraf worden geschat?

### Aanbeveling

Bij keuze tussen open en dubbelblinde provocatie:

#### Aanbeveling 1

Aanbevolen wordt om voor een dubbelblinde provocatie te kiezen wanneer er een redelijke kans is op een positieve of onbesliste uitkomst.

#### Aanbeveling 2

Te overwegen valt om voor een open provocatie te kiezen indien de kans op een negatieve uitkomst hoog wordt geschat.

#### Aanbeveling 3

Aanbevolen wordt om de diagnose voedselallergie niet te stellen op basis van een open provocatie die eindigde met subjectieve, milde objectieve, late klachten of klachten waarbij de aard van deze klachten niet passen bij de te verwachten reactie op dit allergeen. In dat geval wordt geadviseerd een dubbelblinde provocatie te laten volgen ter bevestiging van de uitkomst van de open provocatie.

#### Rationale aanbeveling 1

Omdat de kans op een onbesliste uitkomst en fout positieve uitkomst bij een DBPGVP kleiner is dan bij een OVP, heeft de dubbelblinde provocatie, de voorkeur boven de open provocatie. Bij een hoge kans op een onbesliste uitkomst is het advies altijd te kiezen voor een dubbelblinde provocatie. Situaties met een verhoogde kans op een onbesliste uitkomst zijn:

- Wanneer anamnestic de te verwachten klachten subjectief of niet overtuigend objectief zijn;
- Wanneer de patiënt pre-existent eczeem heeft;
- Wanneer de klachten later dan 2 uur na inname optraden;
- Wanneer de patiënt angst heeft voor een reactie.

Er wordt vaak aangenomen dat de kans op een fout positieve uitkomst bij kinderen jonger dan 3 jaar een stuk kleiner is, omdat jonge kinderen zich nog niet bewust zijn van wat ze eten en subjectieve klachten minder gerapporteerd worden. Echter er is geen bewijs dat fout-positieve reacties vaker optreden bij kinderen jonger dan 3 jaar; integendeel één studie laat zien dat fout positieve uitkomsten zelfs iets vaker voorkwamen bij jonge kinderen. Er wordt dan ook niet geadviseerd op basis van de leeftijd de keuze tussen een OVP en een DBPGVP te maken. Figuur 4.1 geeft een beslisschema voor de keuze tussen OVP en DBPGVP.

#### Rationale aanbeveling 2

Door bij een grotere kans op een negatieve uitkomst initieel te kiezen voor een OVP, kan een aantal duurdere en arbeidsintensievere DBPGVP's voorkomen worden. Een negatieve OVP sluit een allergie voldoende uit. Als een OVP eindigt met milde klachten wordt geadviseerd om op de OVP nog een DBPGVP te laten volgen. Besparing van tijd en kosten wordt echter alleen bereikt als slechts in een laag percentage DBPGVP-vervolgtesten nodig zijn. Om die reden wordt aanbevolen bij een redelijke kans op een positieve of onbesliste uitkomst te kiezen voor een dubbelblinde provocatie.

Situaties met een grote kans op een negatieve uitkomst zijn:

Als de patiënt op inname van een allergeen reageerde, maar niet gesensibiliseerd is voor dat allergeen.

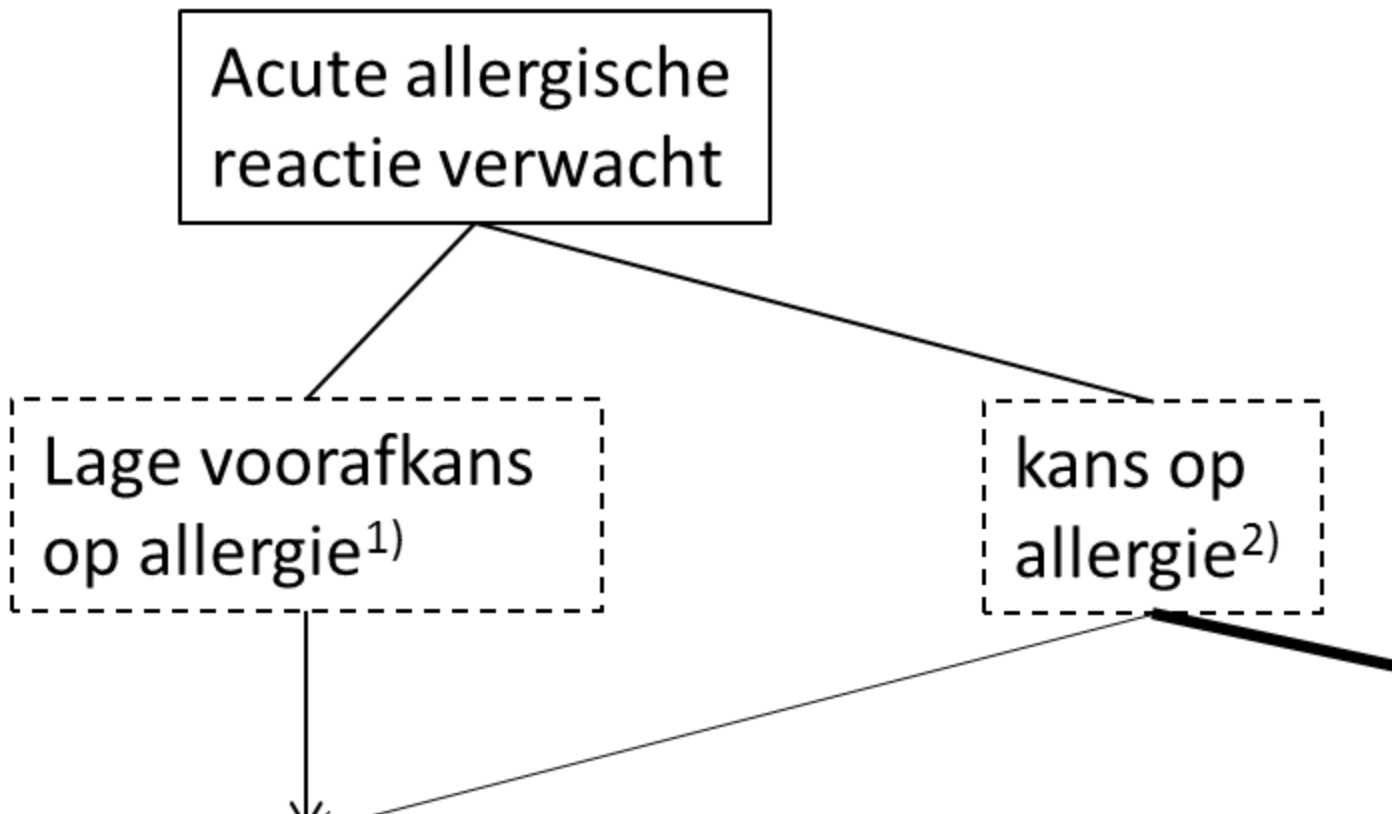
Provocaties met tarwe en koemelk dienen bij voorkeur altijd dubbelblind getest te worden, omdat patiënten aan deze allergenen vaak klachten toeschrijven als het opvlammen van eczeem en buikpijn. Deze klachten zijn niet typisch voor een allergische reactie. Bovendien is de ervaring dat huidtesten met soja en walnoot fout-negatief kunnen zijn; daarom verdienen dubbelblinde provocaties ook de voorkeur bij een anamnese verdacht voor walnoot- of soja-allergie;

Als de patiënt nooit een hazelnoot, amandel of pinda heeft gegeten, gesensibiliseerd is voor een van deze allergenen en de sensibilisatie verklaard kan worden door kruissensibilisatie.

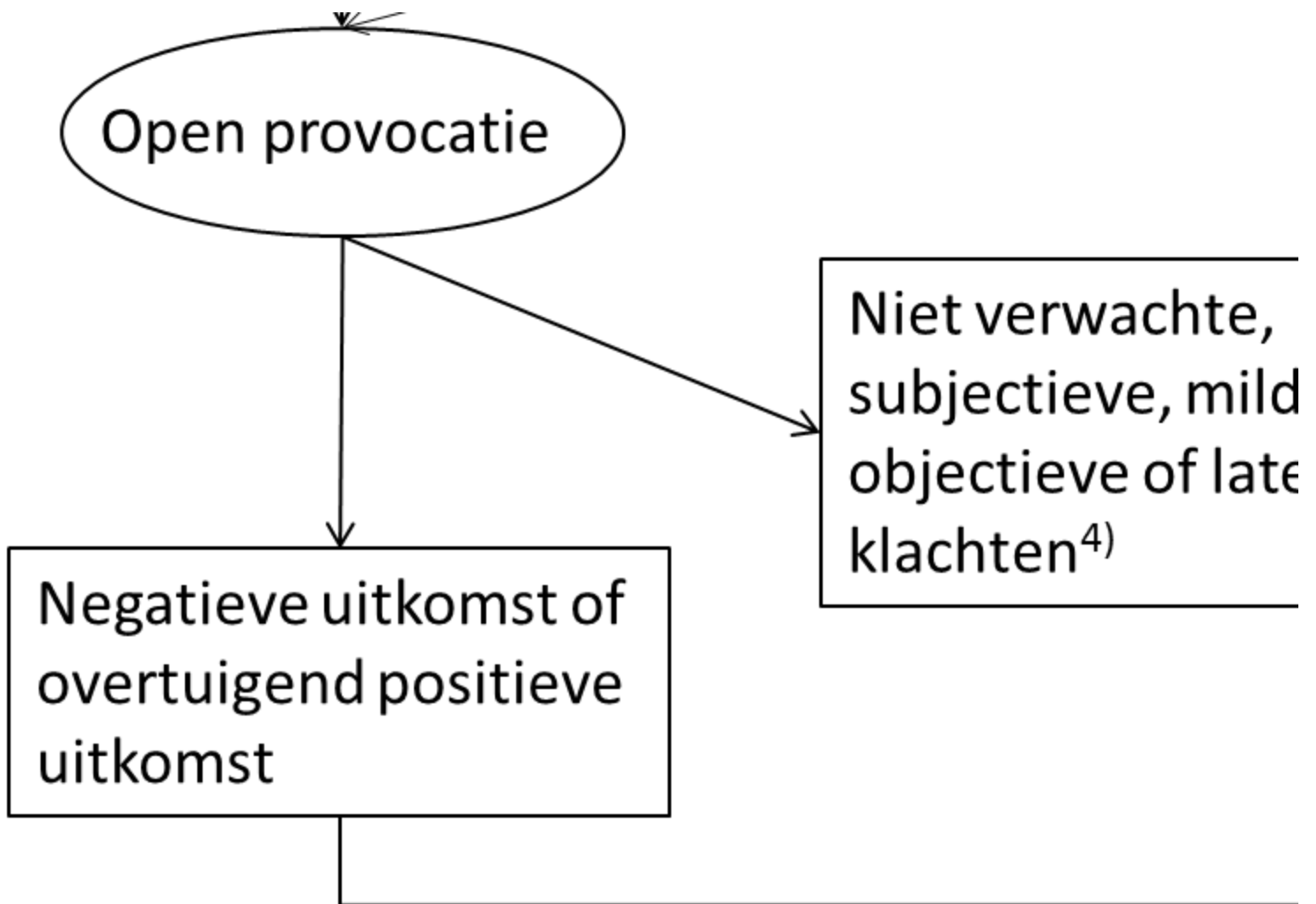
Open provocaties zijn ook geschikt voor de follow up van een koemelk of kippenei allergie nadat initieel een dubbelblinde provocatie is gedaan. Alleen een negatieve uitkomst van de provocatie is dan relevant.

### Rationale aanbeveling 3

Omdat aangetoond is dat subjectieve klachten en milde objectieve klachten frequent optreden op een placebo dosis wordt aangeraden nog een DBPGVP te laten volgen op een OVP eindigend met dergelijke klachten (zie figuur).







## Beslisschema voor de keuze tussen OVP en DBPGVP

### *Toelichting bij beslisschema voor de keuze tussen OVP en DBPGVP*

#### *Ad 1. Situaties waarbij de voorafkans op allergie laag is:*

*Niet overtuigende reactie na inname en niet gesensibiliseerd;*

*Nooit ingenomen en sensibilisatie waarschijnlijk verklaard door kruissensibilisatie (profiline, PR10);*

*Lage sensibilisatie waarden voor veel allergenen bij atopische patiënt*

*Aanwijzingen dat kind tolerant is geworden voor koemelk of kippenei*

#### *Ad 2. Situaties met kans op allergie:*

*Als er een redelijke kans is op een allergische reactie dan ligt de voorkeur altijd bij een dubbelblinde provocatie om de kans op een fout negatieve uitkomst zo klein mogelijk te maken.*

#### *Ad 3. Situaties waarbij de voorafkans op een onbesliste uitkomst hoog is:*

*De te verwachten klachten zijn subjectief of niet overtuigend objectief of atypisch;*

*Bij aanwezigheid van eczeem;  
Bij te verwachten klachten > 2 uur na inname;  
Bij angst van de patiënt voor een reactie.*

*Ad 4: Bij een OVP eindigend met de volgende klachten wordt geadviseerd nog een DBPGVP te doen omdat de uitkomst fout positief kan zijn:*

*Subjectieve en/of mild objectieve klachten;  
Andere klachten dan verwacht op basis van de anamnese of de uitkomst van het sensibilisatie onderzoek;  
Klachten later dan 2 uur na inname.*

## Overwegingen

### Kwaliteit van bewijs

Er zijn enkel observationele studies gevonden die relevant bleken voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag. De kwaliteit van het bewijs hiervan is niet beoordeeld.

### Balans van voordelen en nadelen

Het lijkt logisch om altijd te kiezen voor een test met het laagste percentage ongewenste uitkomsten, dus de DBPGVP. Als men echter provocaties wil uitvoeren bij patiënten van wie men vermoedt dat zij niet allergisch zijn, dan kan men ook eerst kiezen voor een OVP. Er is dan een lage voorafkans (*pretest probability*) op een allergische reactie. Omdat in die situaties OVP's vaak een negatief resultaat opleveren, kan men veel dure en arbeidsintensieve DBPGVP's voorkomen. Als de uitkomst van de OVP onbeslist is, dan dient alsnog een DBPGVP verricht te worden. De keuze voor OVP als eerste test valt alleen te rechtvaardigen als daaropvolgende DBPGVP's in de praktijk slechts in een laag percentage nodig blijken te zijn. Als de OVP positief uitvalt, zou de diagnose voedselallergie gesteld kunnen worden als de kans op een fout-positieve uitslag verwaarloosbaar is.

### Keuze tussen OVP en DBPGVP

Om tot een goede aanbeveling te kunnen komen over de keuze tussen eerst OVP en direct DBPGVP, moet men zowel de voorafkans op een negatief of positief resultaat kunnen schatten als de kans op een onbesliste of fout-positieve uitkomst van de OVP. Als de kans op een fout-positief of onbeslist resultaat hoog wordt ingeschat, dan kan beter voor een DBPGVP gekozen worden. Als de kans op een negatief resultaat hoog wordt ingeschat, dan zou gestart kunnen worden met een OVP.

### Patiëntperspectief en perspectief van de professional

Een fout-positieve provocatie bestempelt de patiënt ten onrechte als allergisch. Het gevolg is dat hij het allergeen vermijdt, wat bij allergenen als tarwe en melk het risico geeft op tekorten in de voeding, en angst kan hebben op een nieuwe reactie bij accidentele inname en op zoek moet naar dure alternatieven. Een onbesliste uitslag betekent dat de provocatie geen uitsluitsel biedt of de patiënt wel of niet allergisch is. Dit maakt dat de patiënt onzeker is en dat de test herhaald moet worden. Omdat de kans op deze ongewenste uitkomsten met een DBPGVP aanzienlijk lager is dan met een OVP, wordt aanbevolen een DBPGVP te doen wanneer de kans op een dergelijk ongewenste uitkomst groot wordt geacht.

### Voordelen van de OVP boven de DBPGVP

- Bij een OVP wordt het voedingsmiddel in een pure, onbewerkte vorm toegediend. Als men kiest voor een DBPGVP, moet altijd nagegaan worden of de patiënt niet allergisch is voor een ander ingrediënt in het recept. Dan kan men namelijk niet gebruik maken van het gevalideerde recept; vaak is er geen alternatief gevalideerd recept voorhanden.
- Bij een DBPGVP bestaat de kans dat het allergeen door de bewerking, zoals matrixeffecten en verhitting, (een deel van) de allergeniciteit heeft verloren of dat de allergeniciteit juist is versterkt.
- Bij een OVP is maximaal 1 testdag nodig, waardoor tijd en kosten worden bespaard.
- Voor een DBPGVP wordt verum- en placebotestmateriaal gemaakt. Bereiding en distributie van een geblindeerd voedingsmiddel moeten aan aanvullende eisen voldoen en zijn daarom duurder en gecompliceerder.
- De laatste stap kan de hoeveelheid zijn die een patiënt normaal in het dagelijkse leven in een keer zou eten ('leeftijdsadequate portie'). In een DBPGVP is het lastiger en soms onmogelijk om een dergelijke hoeveelheid nog te maskeren. Als de laatste dosis van de DBPGVP niet gelijk is aan een leeftijdsadequate portie, dan is na een negatieve test de kans op een acute reactie bij de introductie thuis verhoogd. Zo nodig kan de hoogste stap open worden gedaan.
- Bij een OVP (of een open gift aan het einde van de DBPCFC) is er het voordeel dat de patiënt ziet wat hij eet, waardoor al een stukje angst wordt overwonnen. Dit kan de introductie thuis (bij een negatieve uitkomst) gemakkelijker maken.

### **Voordelen van DBPGVP t.o.v. OVP**

De mogelijke uitkomsten van OVP en DBGVP zijn fout-negatief, echt negatief, fout-positief, echt positief en onbeslist. Fout-negatieve, fout-positieve en onbesliste resultaten zijn ongewenste uitkomsten. De DBPGVP heeft hierin een potentieel belangrijk voordeel boven de OVP. Bij een DBPGVP wordt het provocatiemateriaal gemaskeerd en wordt de verumdag met een placebodag vergeleken. Op deze wijze wordt bias gereduceerd en zijn de te verwachten percentages fout-positieve en onbesliste uitkomsten lager dan bij OVP's.

### **Inschatting voorafkansen op negatief of positief resultaat**

In de praktijk maakt een arts mede op basis van zijn ervaring een individuele inschatting over de grootte van de kans die een patiënt heeft op een reactie. Dit valt niet in maat en getal uit te drukken. Bij de aanbevelingen worden de situaties genoemd waarin de kans op een positieve of negatieve uitkomst hoog of laag wordt geschat.

Er is niet onderzocht wat de kans is op een placeboreactie bij kinderen of volwassenen zonder eczeem. Op basis van de aard van de klachten tijdens placeboreacties, die met name uit urticaria en buikpijn bestonden, wordt echter niet verwacht dat die minder vaak zullen voorkomen dan bij kinderen met eczeem. Op basis van *expert opinion* veronderstelt de werkgroep dat de kans op een onbesliste uitkomst verhoogd is bij patiënten met pre-existent eczeem. Bij patiënten zonder eczeem met een verhoogde kans op een negatieve uitkomst kan gekozen worden voor een initiële OVP. Bij patiënten met eczeem wordt geadviseerd initieel altijd te kiezen voor een DBPGVP.

### *Richtlijnen*

De aanbevelingen van de verschillende richtlijnen van WAO (DRACME), NIAID, EAACI, AAAAI, SFAIC/SP2A en PRACTALL staan hieronder samengevat.

Aanbevelingen	Evidence level	Grade	Key reference
De voedselprovocatietest (met name de DBPCVP) is de gouden standaard voor het stellen van de objectieve diagnose IgE- of niet-IgE-gemedieerde voedselallergie	IV	D	<i>Expert opinion</i>
Voedselprovocaties moeten gebruikt worden om allergie en tolerantie aan te tonen, zodat het dieet veilig kan worden uitgebreid of het voedingsmiddel gericht kan worden vermeden	IV	1A	Eigenmann, 2005 (14); Niggemann, 1994 (15); Sicherer, 1999 (16); Taylor, 2004 (17); Niggemann, 2005 (18); Bindsvlev-Jensen, 2004 (19); Werfel, 2007 (20); expert opinion
OVP kan verricht worden als eerste test als het een jong kind betreft met objectieve symptomen		1C	Host, 2003 (21); Bindsvlev-Jensen, 2004 (19)
De DBPCFC moet verricht worden bij subjectieve, late of atypische symptomen, als de patiënt en zijn ouders/verzorgers angstig zijn en bij wetenschappelijk onderzoek	IV	D	Bindsvlev-Jensen, 2004 (19); Sampson, 2012 (6); Sicherer, 2006 (22)
Elke negatieve DBPCVP moet gevolgd worden door een OVP met een adequate (dagelijkse, aan de leeftijd aangepaste) hoeveelheid voedingsmiddel	IV	1B	<i>Expert opinion</i> ; Caffarelli, 2001 (23)
Een voedselprovocatie moet verricht worden in een specialistische setting met direct beschikbare spoedinterventie; als er een matig-tot-hoog risico is op een ernstige reactie, moet direct beschikbare IC-ondersteuning aanwezig zijn	IV	D	<i>Expert opinion</i>

*DRACME (alleen koemelkallergie)*

## Algemene indicaties

### Voor DBPCFC

- Eerste keus voor wetenschappelijke protocollen;
- Eerste keus voor late reacties met zich chronisch ontwikkelende symptomen;
- In geval van subjectieve symptomen;
- Na een onbesliste OVP.

### Voor OVP

- Ter evaluatie van directe symptomen bij IgE-gemedieerde voedselallergie;
- Bij grote kans op een negatieve voedselprovocatie;
- Een negatieve DBPGVP moet altijd gevolgd worden door een OVP.

## Open provocatie thuis

- Bij het klinische beeld van een late allergische reactie (chronische diarree, colitis, allergische proctocolitis, gastro-oesofageale reflux) zonder koemelk-sIgE.

## Open provocatie in het ziekenhuis

- Koemelkallergie met anafylactische reactie (OVP niet geïndiceerd bij het stellen van de diagnose, maar als jaarlijkse evaluatie van tolerantieontwikkeling);
- Generaliseerde allergische reactie in één orgaan (zoals urticaria, angio-oedeem, braken en respiratoire symptomen) die binnen 2 uur na ingestie optreedt, in combinatie met positieve koemelk-sIgE (OVP niet geïndiceerd bij het stellen van de diagnose, maar als jaarlijkse evaluatie van tolerantieontwikkeling);
- Klinisch beeld van voedselallergische enteropathie (*food protein-induced enterocolitis syndrome*, FPIES) door koemelk met minstens één voorafgaande episode, zowel met als zonder sIgE voor koemelk;
- Eerste introductie bij voor koemelk gesensibiliseerde kinderen;
- Herintroductie van koemelk na solitaire eliminatie gedurende meerdere maanden vanwege positief sIgE zonder klinische aanwijzingen voor allergie.

## DBPCFC in het ziekenhuis

- Matige tot ernstige therapieresistent constitutioneel eczeem met sIgE voor koemelk;
- Constitutioneel eczeem geassocieerd met andere mogelijk allergische symptomen (rinitis, astma, diarree, braken, etc.), zowel met als zonder sIgE voor koemelk;
- Bij een niet-suggestieve anamnese of niet-acute reactie (zoals eczeem), als de patiënt of zijn familie overtuigd is van de diagnose koemelkallergie en daardoor de neiging heeft om elk symptoom te interpreteren als gerelateerd aan koemelkingestie;
- Bij subjectieve symptomen (misselijkheid, buikpijn, jeuk, orale symptomen, etc.) na koemelkingestie.

## Middelenbeslag en haalbaarheid

Voor een groot aantal allergenen zijn nog geen gevalideerde recepten voor dubbelblinde provocaties beschikbaar. Er zijn wel recepten voor de diagnostiek van de meest voorkomende voedselallergieën: koemelk, kippenei, soja, hazelnoot, pinda, sesam, tarwe.

Idealiter zou elke provocatie dubbelblind moeten worden uitgevoerd. Provocaties zijn arbeidsintensieve kostbare tests die in de praktijk vaak negatief uitvallen. Om tijd en geld te besparen, valt te overwegen om met een OVP te starten als geschat wordt dat de kans op een negatieve uitkomst of overtuigend positieve uitkomst hoog is. Zo wordt de bestaande capaciteit efficiënter benut.

## Inleiding

Provocatie van een voedingsmiddel kan op verschillende manieren plaatsvinden. Een provocatie kan verricht worden met het verdachte voedingsmiddel in een zo onbewerkt mogelijke vorm, de zogenaamde open voedselprovocatie (OVP). Een tweede mogelijkheid is een provocatie uit te voeren waarbij de ene keer een placebo en de andere keer het verdachte voedingsmiddel gemaskeerd in bijvoorbeeld een drank, koek, reep of pannenkoek wordt gegeven, de zogenaamde dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie (DBPGVP). Om een voedingsmiddel te maskeren wordt het verwerkt in een matrix (recept) en worden ingrediënten toegevoegd waardoor smaak, geur, textuur en kleur van het product (verum) niet te onderscheiden valt van die van de placebo (zie hoofdstuk 6). Bij beide provocaties wordt de testdosis stapsgewijs met regelmatige intervallen in oplopende dosering gegeven.

Door dubbelblinde provocaties te verrichten kan men nagaan hoe vaak fout-positieve of onbesliste resultaten gevonden zouden kunnen worden. Het aantal reacties met overtuigende objectieve klachten op de placebodag van een DBPGVP geeft dan een indicatie van het potentieel aantal fout-positieve reacties als men alleen OVP's zou doen. Het aandeel reacties met niet-persisterende, progressieve subjectieve of niet overtuigende objectieve klachten geeft dan een indicatie van het potentiële percentage onbesliste uitkomsten. Een andere mogelijkheid om achter deze ongewenste uitkomsten te komen is op elke OVP met een positieve uitkomst een DBPGVP te laten volgen en na te gaan hoeveel van deze OVP's fout-positief bleken.

De OVP en de DBPGVP hebben beide voor- en nadelen. In dit deel wordt beschreven wanneer welke type provocatie de voorkeur verdient. Bij de keuze tussen OVP en DBPGVP wordt in dit hoofdstuk niet rekening gehouden met de kans op vooringenomenheid (bias). De werkgroepleden realiseren zich dat er bij vrijwel elke provocatie vooraf een bepaald verwachtingspatroon (bias) is bij de patiënt en arts met betrekking tot de mogelijke uitkomst. Omdat wat vooraf verwacht wordt door de arts en/of patiënt subjectief is, en de grootte daarvan niet valt uit te drukken, is gekozen om de verwachting van een positieve of negatieve uitkomst geen rol te laten spelen bij de keuze voor de ene of de andere vorm van provocatie.

In dit hoofdstuk wordt ook nagegaan wat de kans is op ongewenste uitkomsten bij een OVP en of de voorafkans op een ongewenste uitkomst valt in te schatten.

## Conclusies

### Kans op fout-positieve of onbesliste uitkomst

Bij kinderen met eczeem bij wie alleen open provocaties worden verricht, ligt de kans op een fout-positieve of onbesliste uitkomst van de provocatie, afgemeten aan het aantal gerapporteerde placeboreacties, tussen 25% en 75% (8, 13).

Leeftijd speelde in de studie van Ahrens et al. (8) geen rol bij de kans op een fout-positieve uitkomst; integendeel, de kans op een placeboreactie was verhoogd bij kinderen < 1,5 jaar in een studie. In deze studie bleek de kans op huidreacties significant hoger als de kinderen fors eczeem hadden. In andere studies is niet expliciet gekeken naar bepaalde risicofactoren voor placeboreacties.

Gegevens over de kans op een fout-positieve reactie bij kinderen zonder eczeem en bij volwassenen met of zonder eczeem ontbreken. Gezien de aard van in de studies beschreven placeboreacties (urticaria, gastro-intestinale en respiratoire klachten) kan men verwachten dat, met uitzondering van de huidreacties, klachten niet vaker optreden bij patiënten met eczeem dan bij patiënten zonder eczeem. Met andere woorden: elke patiënt loopt een onbekende kans op een placeboreactie.

### Kans op een negatieve of duidelijk positieve uitkomst

De voorafkans op een positieve uitkomst van een provocatie bij met SPT of sIgE bepaalde zeer sterke sensibilisatie, is verhoogd, maar nooit 100% > Voor de meeste allergenen is dit niet veel hoger dan maximaal 50%. In centra met in hun eigen populatie bepaalde afkapwaarden kunnen bij verdenking op pinda- en hazelnootallergie met CRD soms positieve voorafkansen van 90% worden bereikt.

## **Samenvatting literatuur**

### *Kans op een fout-positief of onbeslist resultaat*

In de studie van Ahrens et al. (8) werden retrospectief 740 DBPGVP's onderzocht op het voorkomen van placeboreacties. Bij 2,8% (21/740) was een placeboreactie opgetreden. Bij de kinderen onder 1,5 jaar trad in 4% van de provocaties een placeboreactie op, bij de kinderen boven de 1,5 jaar in 1,5%. Huidreacties werden vooral gezien bij kinderen met fors atopisch eczeem.

In de studie van Vlieg-Boerstra et al. (9) werden de percentages subjectieve en objectieve, onmiddellijke en late reacties op de placebostap van de DBPGVP geanalyseerd. In totaal ondergingen 105 gesensibiliseerde kinderen (mediaan 5,3 jaar, spreiding 0,7–16,6 jaar; 68 jongens, 89% met eczeem) 132 DBPGVP's met koemelk, kippenei, pinda, hazelnoot en soja. Sommigen ondergingen dus meer dan 1 provocatie. In 17 provocaties (12,9%) ontstond een reactie op de placebodag. De hoeveelheid directe en late placeboreacties waren gelijk verdeeld; circa 65% betrof objectieve, 35% subjectieve placeboreacties. Er werden huidreacties genoteerd (gegeneraliseerde jeuk en urticaria:  $n = 3$ ), gastro-intestinale symptomen (misselijkheid en buikpijn;  $n = 5$ ) en lokale, bovenste- en onderste luchtwegsymptomen (stridor, dikke keel, jeukende keel, mond of tong;  $n = 1$ ). Geen van de kinderen had een anafylactische (cardiovasculaire) reactie op placebo.

In de studie van Venter et al. (10) ondergingen kinderen met een voor allergie verdachte anamnese een OVP. Indien de OVP positief was, werd deze gevolgd door een DBPGVP met hetzelfde allergeen. Het percentage kinderen met eczeem werd niet vermeld. Van de 181 OVP's bij 137 kinderen (leeftijd 1-15 jaar) waren er 80 positief bij 69 kinderen. Bij 41 kinderen (totaal 46 DBPGVP's: 11 gedurende één dag, 35 gedurende een week) konden de resultaten van OVP en DBPGVP vergeleken worden. In 61% van de gevallen werd de positieve OVP bevestigd met de DBPGVP, dus 39% was fout-positief. Het percentage fout-positieve uitkomsten bij kinderen < 3 jaar was niet hoger dan dat bij kinderen > 3 jaar.

In de studie van Brouwer et al. (11), die besproken wordt in de in ontwikkeling zijnde richtlijn betreffende

koemelkallergie, is bij kinderen jonger dan 5 maanden met eczeem en verdenking op koemelkallergie (gastro-intestinale en soms respiratoire klachten bij gebruik van een zuigelingenvoeding op basis van koemelk) nagegaan of probiotica de progressie van eczeem en het ontstaan van nieuwe sensibilisaties kon voorkomen. In deze studie ondergingen 22 kinderen in de eerste lijn een OVP na gedurende 3-5 weken een weihydrolysaat te hebben gebruikt. Als er tijdens de OVP geen klachten optraden, werd thuis nog 5-7 dagen een zuigelingenvoeding op basis van koemelk gegeven.

Als tijdens de OVP of in de periode van 5-7 dagen erna geen klachten optraden, werd de diagnose koemelkallergie verworpen. Als bij de OVP een acute reactie optrad, volgde nog een DBPGVP. De ouders van patiënten met een reactie in de periode na de OVP kregen het advies om na de DBPGVP-dag placebo of verum nog in opklimmende hoeveelheden te geven. 14 van de 22 kinderen, die een OVP ondergingen, reageerden positief (n = 6) of hadden een dubieuze reactie (n = 8). Alle 14 ondergingen ze een DBPGVP, maar bij slechts 4 van degenen met een positieve OVP, viel deze positief uit.

In een pilotstudie van de *Richtlijn Diagnostiek van koemelkallergie bij kinderen in Nederland* (12) zijn de resultaten van de eerste 50 DBPGVP's bij flesgevoede kinderen, uitgevoerd op de consultatiebureaus van Zuidzorg, retrospectief vergeleken met die van de 50 laatste, in diezelfde regio volgens de tot dan gebruikelijke procedure, meestal thuis uitgevoerde OVP's. (7) In de OVP-groep was de provocatie bij 36 van de 50 (72%) kinderen positief, bij 2 (4%) dubieus, en bij 12 (24%) negatief. In de DBPGVP-groep was de provocatie bij 13 van de 50 kinderen (26%) positief, bij 4 (8%) dubieus en bij 33 (66%) negatief. Het aantal positieve testen was bij de DBPGVP's significant lager dan in de OVP groep ( $p = 0,01$ ).

Er zijn meer studies die het aantal onbesliste uitkomsten vermelden. Omdat het altijd studies betreft waarbij DBPGVP's zijn gedaan en strikte inclusiecriteria en strenge stopcriteria zijn gehanteerd, zijn de gevonden percentages onbesliste uitkomsten vaak minimaal en niet representatief voor de dagelijkse praktijk, waarin ook OVP's worden verricht met minder strenge stopcriteria en bij patiënten die niet voldoen aan strenge inclusiecriteria.

## Zoeken en selecteren

Aangezien er te weinig studies van voldoende omvang zijn die OVP en DBPGVP met elkaar vergelijken, zijn via de experts in de werkgroep sleutelartikelen opgevraagd en is via de referenties gezocht naar aanvullende studies (sneeuwbalmethode). Gezocht is naar studies die als doel hadden het percentage fout-positieven en onbesliste resultaten op te sporen of studies waarbij deze uitkomsten zijn vermeld. Het selectie criterium was een uitgangsvraag gelijk aan die van deze module. Er werden uiteindelijk 2 studies geïncludeerd. Ook is gekeken in bestaande richtlijnen, te weten die van de WAO (DRACMA), de NIAID, de EAACI, de AAAAI, SFAIC en SP2A, en PRACTALL (1-6), wat de aanbevelingen zijn ten aanzien van de keuze voor open of dubbelblinde provocatie en op welke bronnen die zijn gebaseerd. Er is gebruik gemaakt van een relevante passage uit een andere, in ontwikkeling zijnde richtlijn en de studie die daarvoor is gebruikt (7).

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2016

Laatst geautoriseerd : 01-01-2016



Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organisation (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cows Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Ped Allergy Immunol* 2010;21:1-125.
- 2 - 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;126:1105-18.
- 3 - Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI food allergy and anafylaxis guidelines. *Diagnosis and management of food allergy. Allergy* 2014;69:1008-25.
- 4 - Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS, et al. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(Suppl):S365-83.
- 5 - Rancé F, Deschildre A, Villard-Truc F, Gomez SA, Paty E, Santos C, et al. Oral food challenge in children: an expert review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009;41:35-49.
- 6 - Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1260-74.
- 7 - Vlieg-Boerstra BJ, Heide S van der, Bijleveld CM, Kukler J, Duiverman EJ, Dubois AE. Placebo reactions in double-blind, placebo-controlled food challenges in children. *Allergy* 2007;62:905-12.
- 8 - Venter C, Pereira B, Voigt K, Grundy J, Clayton CB, Gant C, et al. Comparison of open and double-blind placebo-controlled food challenges in diagnosis of food hypersensitivity amongst children. *J Hum Nutr Diet* 2007;20:565-79.
- 9 - Brouwer ML, Wolt-Plompen SA, Dubois AE, Heide S van der, Jansen DF, Hoijer MA, et al. No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2006;36:899-906.
- 10 - Vlieg-Boerstra BJ, Wensing CL, Kneepkens CMF, Meijer Y, de Vries E, Sprikkelman AB. 1 richtlijn voor diagnostiek van koemelkallergie; voor de eerste, tweede en derde lijn in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013;157:A6311.
- 11 - Vlieg-Boerstra BJ, Tissen I, Sprikkelman AB. Diagnostiek van koemelkallergie op het CB aanzienlijk verbeterd door dubbelblinde provocatietest. *Nederlands Tijdschrift voor Allergologie [aangeboden]*.
- 12 - Ahrens B, Niggemann B, Wahn U, Beyer K. Positive reactions to placebo in children undergoing double-blind, placebo-controlled food challenge. *Clin Exp Allergy* 2014;44:572-8.
- 13 - Niggemann B. Role of oral food challenges in the diagnostic work-up of food allergy in atopic eczema dermatitis syndrome. *Allergy* 2004;59(Suppl 78):32-4.
- 14 - Eigenmann PA. Are specific immunoglobulin E titres reliable for prediction of food allergy? *Clin Exp Allergy* 2005;35:247-9.
- 15 - Niggemann B, Wahn U, Sampson H. Proposals for standardization of oral food challenge tests in infants and children. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5:11-3.
- 16 - Sicherer SH. Food allergy: when and how to perform oral food challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:226-34.
- 17 - Taylor S, Hefle S, Bindslev-Jensen C, et al. A consensus protocol for the determination of the threshold doses for allergenic foods: how much is too much? *Clin Exp Allergy* 2004;34:689-95.
- 18 - Niggemann B, Rolinck-Werninghaus C, Mehl A, Binder C, Ziegert M, Beyer K. Controlled oral food challenges in children when indicated, when superfluous? *Allergy* 2005;60:865-70.
- 19 - Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods-position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004;59:690-7.
- 20 - Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, Niggemann B, Rance F, Turjanmaa K, Worm M. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy* 2007;62:723-8.
- 21 - Høst A, Andrae S, Charkin S, Diaz-Vázquez C, Dreborg S, Eigenmann PA, et al. Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy* 2003;58:559-69.
- 22 - Sicherer SH, Bock A. An expanding evidence base provides food for thought to avoid indigestion in managing difficult

dilemmas in food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1419-22.

23 - Caffarelli C, Petroccione T. False-negative food challenges in children with suspected food allergy. *Lancet* 2001;358:1871-2.

24 - Ahrens B, Niggemann B, Wahn U, Beyer K. Positive reactions to placebo in children undergoing double-blind, placebo-controlled food challenge. *Clin Exp Allergy* 2014;44:572-8.

# Kans op ernstig reageren en minimale eisen gesteld aan provocatiesetting en personeel

## Uitgangsvraag

- Hoe groot is de kans op een anafylaxie tijdens provocatie?
- Kunnen we de kans op anafylaxie van te voren schatten en daarmee onderscheid maken tussen hoogrisico- en laagrisicoprovocaties?
- Moeten er andere kwalificaties aan het personeel of de setting gesteld worden als hoogrisicoprovocaties verricht worden?

## Aanbeveling

### Aanbeveling 1

Aanbevolen wordt gebruik te maken van gevalideerde recepten, in de praktijk geteste provocatieschema's en stopcriteria om de kans op een ernstige allergische reactie te verkleinen.

### Aanbeveling 2

Te overwegen valt om de criteria voor het voorschrijven van een adrenaline auto-injector te gebruiken om te bepalen of er sprake is van een hoogrisicoprovocatie. Provocaties bij patiënten die twee of meer criteria hebben, worden geclassificeerd als hoogrisicoprovocaties.

Geadviseerd wordt om over patiënten met twee of meer risicofactoren en een indicatie voor een voedselprovocatie te overleggen met, of deze te verwijzen naar een allergie-expertisecentrum.

### Aanbeveling 3

Omdat de kans op een anafylactische reactie op voorhand nooit valt uit te sluiten, wordt aanbevolen dat de setting waarin provocaties worden gedaan en de kwalificaties van het personeel betrokken bij de provocaties voldoen aan minimale eisen om adequaat eerste hulp te kunnen verlenen bij een anafylactische reactie.

### Rationale aanbeveling 1

De kans op overlijden of blijvende schade als gevolg van een ernstige reactie tijdens provocatie is zeer gering. De werkgroep denkt dat dit vooral zo is omdat gebruik gemaakt wordt van provocatiemateriaal, schema's en stopcriteria die in de dagelijkse praktijk uitgebreid getest zijn op veiligheid. Om de kans op ernstige reacties zo laag mogelijk te houden, adviseert de werkgroep dan ook om deze in de praktijk geteste provocatieprocedures te blijven volgen.

### Rationale aanbeveling 2

Door de werkgroep wordt geadviseerd provocaties met patiënten die 2 of meer van de volgende risicofactoren hebben te beschouwen als hoogrisicoprovocaties:

De patiënt :

1. Is jongvolwassen / adolescent (> 12 jaar);
2. Heeft astma of met astmatische klachten gereageerd op het te provoceren voedingsmiddel;

3. Heeft eerder gereageerd na inname van kleine sporen van het te provoceren voedingsmiddel of na contact met de huid slijmvliezen of via de luchtwegen\*;
4. Wordt geprovoceerd met een pinda of noot\*\*

\* Provocaties met patiënten met zeer ernstig of onderbehandeld of slecht behandeld astma wordt door sommige autoriteiten gezien als hoogrisicoprovaties onafhankelijk van het te testen allergeen (21).

\*\* Het is aan het expertisecentrum om met CRD te bepalen of dit criterium van toepassing is.

De risicofactoren voor ernstig reageren (19) zijn afkomstig uit studies van patiënten die ernstig reageerden in het dagelijks leven. Op basis van deze risicofactoren zijn criteria voorgesteld voor het wel of niet voorschrijven van een epinefrine auto-injector. Hoewel niet gevalideerd voor de schatting van de kans op ernstig reageren tijdens provocaties, valt te overwegen deze criteria toch voor dit doel te gebruiken omdat het ook de ervaring is van individuele werkgroepleden uit de praktijk dat patiënten die ernstig reageren tijdens provocaties, vaak ook 2 of meer van deze risicofactoren hadden. Hier is wel voor een zwakke aanbeveling gekozen omdat het wetenschappelijke bewijs ontbreekt. Om deze criteria ook te kunnen gebruiken voor dit doel is het criterium 'reactie op een pinda of noot' veranderd in 'provocatie met een pinda of noot'.

Het gevolg van deze aanbeveling is dat een provocatie met een pinda of noot als een hoogrisicoprovocatie moet worden beschouwd als er nog één andere risicofactor is. In het geval van een provocatie met een andere allergeen voedingsmiddel dan een pinda of noot komt het criterium 'provocatie met pinda of noot' te vervallen en een dergelijke provocatie wordt pas beschouwd als hoogrisicoprovocatie als er nog twee van de overige drie andere risicofactoren aanwezig zijn. Provocaties met fruit worden als laagrisicoprovaties beschouwd ook als er meer dan 2 risicofactoren zijn. Tenslotte worden provocaties met voedingsmiddelen waarop de patiënt eerder ernstig heeft gereageerd altijd als hoogrisicoprovaties beschouwd ook als het fruit betrof, zelfs als er geen andere risicofactoren zijn.

Uit de studies van Beyer (8), Klemans (9) en Masthoff (10) blijkt dat de kans op een ernstige allergische reactie tijdens provocaties met pinda en hazelnoot bij patiënten die negatief testten op componenten van hazelnoot en pinda (Ara h2, Cor a 9, Cor a 14) en gesensibiliseerd zijn voor boompollen, zeer gering is. De patiënten die in deze studies, ondanks dat zij negatief testten op deze componenten wel ernstig reageerden, bleken wel altijd 2 of meer criteria van de overige criteria te hebben.

Provocaties bij patiënten ouder dan 12 jaar met verdenking op pinda- of hazelnootallergie, bijvoorbeeld vanwege aanwezige sensibilisatie voor deze allergenen, hebben 2 criteria; deze provocaties zouden als hoogrisicoprovaties aangemerkt moeten worden. Als de patiënten echter een boompollensensibilisatie hebben, niet gesensibiliseerd zijn voor de componenten van pinda en hazelnoot die zijn geassocieerd met ernstig reageren (Ara h2 en/of Cor a9 en Cor a14 zijn negatief), en geen astma hebben, dan vindt de werkgroep dat deze patiënten toch niet een verhoogd risico op ernstig reageren hebben. Een extra voorwaarde is wel dat er een boompollensensibilisatie is omdat uit de drie genoemde studies bleek dat er een aantal patiënten zijn die negatief testten op componenten maar toch ernstig reageerden tenzij zij een boompollen sensibilisatie hadden. Het is aannemelijk dat de meeste van deze patiënten positief testten op pinda of hazelnoot op basis van een kruisallergie die het gevolg is van de boompollen sensibilisatie.

Provocaties bij patiënten ouder dan 12 jaar die astma hebben of die eerder gereageerd hebben op een lage dosis, zijn wel altijd hoogrisicoprovocaties, ongeacht de uitkomst van het CRD-onderzoek. Deze patiënten hebben immers altijd 2 criteria: leeftijd boven de 12 jaar en astma en/of eerdere reactie. Het advies is dergelijke patiënten te provoceren in allergie-expertise centra.

Mocht na aanvullend CRD-onderzoek blijken dat de kans op ernstig reageren laag is, dan kan in overleg met de arts die een patiënt verwees naar een allergie-expertise centrum eventueel besloten worden de provocatie toch in het verwijzend centrum te laten plaatsvinden. Zo kan de provocatiecapaciteit van het allergie-expertisecentrum efficiënt worden ingezet.

### **Rationale aanbeveling 3**

Omdat de kans op anafylaxie altijd aanwezig is en niet goed is in te schatten, dienen de provocatiesetting en de kwalificaties van het personeel te voldoen aan minimale eisen, zodat altijd adequaat eerste hulp verleend kan worden als een patiënt ernstig reageert. De minimale eisen betreffen de ervaring en kennis van het personeel, aanwezigheid van bepaalde apparatuur worden genoemd in de expert opinion.

## **Overwegingen**

### **1 Kwaliteit van bewijs**

Gezien het retrospectieve en observationele karakter van de studies is de kwaliteit van bewijs laag. Van de geselecteerde studies is de kwaliteit van bewijs niet bepaald.

Als men de kans op anafylaxie in het algemeen wil verkleinen, dan moet men bij geringe of milde allergische klachten tijdens de provocatie stoppen. Als men milde allergische klachten, zoals oraal allergie syndroom en rhinitis, als stopcriterium gebruikt voor een positieve provocatie, neemt het percentage patiënten bij wie de allergie bevestigd wordt, toe. De kans op anafylaxie tijdens een provocatie hangt ook af van het doseerschema van het te testen allergeen en van de duur van de intervallen tussen de stappen. Hierbij wordt aangenomen dat kleine verschillen in dosis en langere intervallen tussen de testvoedingen de kans op anafylaxie beperken. Echter ook bij gebruik van de meest 'veilige' schema's zullen echter nog steeds patiënten zijn die plotseling een anafylaxie ontwikkelen, zonder voorafgaande mildere symptomen.

Ondanks het beperkte risico op ernstige complicaties kiest de werkgroep er bewust voor om vanuit het oogpunt van veiligheid van de patiënt in alle gevallen daarop voorbereid te zijn. Dit betekent dat centra die voedselprovocaties uitvoeren, de juiste randvoorwaarden moeten creëren op het gebied van deskundigheid van personeel, beschikbare apparatuur, aanwezigheid van protocollen voor de uitvoering van een provocatie en het omgaan met anafylaxie. Dit zijn de minimale eisen. Extra aanvullende eisen kunnen natuurlijk altijd getroffen worden als de verantwoordelijke artsen dit nodig achten, bijvoorbeeld als er risicofactoren zijn zoals genoemd bij de aanbevelingen.

De werkgroep raadt aan om hoogrisicoprovocaties dat wil zeggen provocaties met patiënten die 2 of meer criteria hebben voor ernstig reageren (19) te laten verrichten in een allergie-expertisecentrum of anders in elk geval overleg te plegen met de artsen van dat centrum.

### **2 Middelenbeslag en haalbaarheid**

### *Personeel*

De verpleegkundige, nurse practitioner of doktersassistent die de patiënt observeert, moet geschoold en ervaren zijn in het herkennen van de symptomen en voortekenen die kunnen uitmonden in anafylaxie en moet onmiddellijk zelf kunnen starten met de behandeling van de anafylaxie. Vertraging bij het geven van epinefrine verhoogt de kans op een slechtere uitkomst voor de patiënt (23). Uiteraard moet tegelijk de arts worden gewaarschuwd. Het personeel dat bij anafylaxie medische handelingen verricht, moet bevoegd en getraind zijn in het uitvoeren van het anafylaxieprotocol. Eindverantwoordelijke blijft altijd de arts. Deze moet weten hoe te handelen bij ernstige benauwdheid, shock of noodzaak tot intubatie. Voor als de protocollaire behandeling van anafylaxie niet aanslaat, moet assistentie beschikbaar zijn van artsen die getraind zijn in *advanced life support* (ALS) en in geval van kinderen in *advanced pediatric life support* (APLS). Op de afdeling waar de provocatie plaatsvindt, moet een reanimatieset beschikbaar zijn, inclusief botnaalden en intubatiebenodigdheden.

### *Setting*

De setting moet ingericht zijn op het behandelen van (ernstige) reacties en anafylaxie. Dit houdt in dat alle medicatie en materialen van het lokaal geldende anafylaxieprotocol aanwezig en direct beschikbaar moeten zijn. De setting moet zo zijn dat degene die observeert, gedurende de gehele duur van de provocatie continu zicht heeft op de patiënt. Deze mag niet continu afgeleid worden door andere werkzaamheden en mag de observatieplek gedurende de provocatieduur niet verlaten. De arts die verantwoordelijk is voor de behandeling, moet in de nabijheid zijn en direct beschikbaar zijn als hij wordt opgeroepen.

Er moet een protocol aanwezig zijn waarin beschreven wordt wie de patiënt controleert, hoe vaak dat gebeurt en welke controles er nodig zijn. Als er nabij de setting van de provocatie geen IC aanwezig is, moeten er schriftelijke afspraken gemaakt zijn met de anesthesist over onmiddellijke beschikbaarheid van een anaesthesieteam. Dat moet bij refractaire anafylaxie binnen vijf minuten aanwezig kunnen zijn.

### *Apparatuur*

De afdeling waar de provocatie wordt uitgevoerd, moet voorzien zijn van bloeddrukmeters, saturatiemeters en monitors. Er moet zuurstofvoorziening aanwezig zijn. Zuurstof moet gegeven kunnen worden met een *non-rebreathing mask* of kapje. Vernevelen met salbutamol of epinefrine moet snel plaats kunnen vinden. Op de afdeling moeten de benodigdheden voor het inbrengen van infusen en voor intubatie aanwezig zijn, zoals infusievloeistof, masker en ballon, laryngoscopen en verschillende maten tubes. Ook een reanimatiekar met botnaalden en defibrillator moet op de afdeling aanwezig zijn.

### *Medicatie*

Voor aanvang van de provocatie moet de juiste hoeveelheid epinefrine opgetrokken worden, zodat die zo nodig snel intramusculair toegediend kan worden. Voor kinderen moet dat de dosis berekend worden op het gewicht (0,01 mg/kg, met een maximum van 0,5 mg). Ook epinefrinepennen kunnen gebruikt worden. Deze zijn echter wel vele malen duurder en hebben een maximumdosis van 0,3 mg. Op een provocatieafdeling horen antihistaminica en steroïden voor zowel intraveneuze als orale toediening aanwezig te zijn, evenals bèta-2-mimetica en epinefrine en steroïden voor inhalatie. Er moet regelmatig gecheckt worden of materialen en medicatie nog niet verlopen zijn.

## **Inleiding**

Tijdens een provocatie kan een patiënt allergisch reageren. Als men te vroeg stopt tijdens de provocatie, dan is de kans op een fout-positieve uitkomst verhoogd. Als men verder doorgaat dan nodig, dan is de kans op een ongewenst ernstige reactie vergroot. De kunst is om pas te stoppen als de klachten overtuigend genoeg zijn zodat als de provocatie als geheel als positief wordt afgegeven aan de diagnose allergie niet getwijfeld hoeft te worden zonder dat de kans op zeer ernstige reacties erg groot wordt. Als uit studies blijkt dat de kans op anafylaxie klein is, dan volstaat misschien het stellen van minimale eisen aan de setting of het personeel om een anafylaxie op te kunnen vangen. Als anafylaxie vaker voorkomt, dan kunnen misschien kenmerken gevonden worden bij de categorie patiënten die het meest ernstig reageren. Te denken valt aan de mate van sensibilisatie, aan eerdere reacties op lage doses en aan de aanwezigheid van astma.

Als de kans op ernstig reageren aan de hand van een aantal kenmerken voorspeld kan worden, dan kunnen misschien aanvullende maatregelen getroffen worden. Te denken valt aan de provocatie verrichten op de IC, van te voren een infuus inbrengen of meer personeel stand-by houden.

### *Enquête*

In een enquête gestuurd naar artsen die in Nederland voedselprovocaties uitvoeren, werd de vraag gesteld of zij van tevoren een risicoschatting maakten wat betreft de kans op ernstiger reageren tijdens een provocatie. 60 van de 72 geënquêteerde artsen gaf aan dat te doen, 10 hadden de vraag niet beantwoord en 1 gaf aan dat niet te doen. 83% van de artsen schat het risico in op basis van de ernst van de klachten na voorgaande inname van het voedingsmiddel, 65% let op de aanwezigheid van astma, 38% kijkt naar de hoogte van de sensibilisatie voor het voedingsmiddel, 11% neemt de aanwezigheid van eczeem mee en 18% doet dat met nog andere factoren (er waren meerdere antwoorden mogelijk).

In 66% van de 41 ziekenhuizen werden ook hoogrisicoprovocaties gedaan, in 24% van de ziekenhuizen niet en 10% beantwoorde de vraag niet. De redenen om geen hoogrisicoprovocaties te doen waren: geen intensive care (6 ziekenhuizen), te weinig ervaring (5 ziekenhuizen) en de afspraak om hoog risico patiënten door te sturen naar academische centra (6 ziekenhuizen).

Op de vraag welke extra maatregelen er getroffen werden bij hoogrisicoprovocaties werden de volgende antwoorden gegeven: er wordt vooraf een infuus gegeven; er worden meer controles vooraf gedaan; provocaties worden gedaan in settings waar acute ernstige reacties beter opgevangen kunnen worden (IC of locatie met directe toegang tot IC); er wordt noodmedicatie in de juiste dosering klaargelegd; er worden minder provocaties per dag ingepland; er vindt continu een-op-een-observatie plaats.

Uit deze enquête blijkt dat de overgrote meerderheid van de geënquêteerde artsen een inschatting maakt en extra maatregelen treft als de provocatie een hoog risico lijkt te hebben. Er moeten een aantal vragen beantwoord worden om vast te stellen of deze gangbare praktijk wel zinvol is:

1. Hoe groot is de kans op een ernstige gebeurtenis, zoals anafylaxie, anafylactische shock en overlijden als gevolg van een reactie tijdens de voedselprovocatie?
2. Kunnen we deze kans op anafylaxie van te voren inschatten en zo onderscheid maken tussen hoogrisico en laagrisicoprovocaties? Een hoogrisicoprovocatie definiëren we als een provocatie waarbij de kans op anafylaxie aannemelijk is, een laagrisicoprovocatie een waarbij de kans op anafylaxie gering is.[1]

3. Welke extra maatregelen zijn er bij hoogrisicoprovocaties te treffen die de kans op anafylactische shock, overlijden of herstel met blijvende schade, tot een minimum beperken?[2]

---

[1] De vraag wordt dus gesteld of er tussen patiënten die ernstiger reageren op voedselprovocatie bepaalde overeenkomsten zijn wat betreft anamnese, co-morbiditeit, hoogte van het sIgE, grootte van de uitslag van de SPT of ander laboratoriumonderzoek.

[2] Anafylaxie is een acute, ernstige, levensbedreigende, systemische allergische reactie die goed te behandelen is en waarvan de patiënt zonder schade kan herstellen, mits men tijdig en adequaat handelt.

## Conclusies

### Kans op ernstig reageren tijdens provocatie

Uit de literatuur komt een kans van 6% naar voren op een anafylactische reactie tijdens een provocatie (spreiding 2,4-11%). Dit percentage lijkt vrij hoog, want uit de ervaringen onder artsen in Nederland blijkt dat de kans op een anafylactische shock of overlijden tijdens provocaties volgens de gangbare provocatieschema's, in een tweede- of derdelijnsziekenhuis en onder begeleiding van dermatologen, allergologen, kinderartsen en verpleegkundigen, verwaarloosbaar is. De verschillen in gepresenteerde percentages kunnen verklaard worden door verschillen in provocatieschema's, stopcriteria, geïnccludeerde patiënten en definities van ernstig reageren.

### Is de kans op anafylaxie vooraf in te schatten?

Op basis van de literatuur zijn er geen criteria op te stellen op basis waarvan er een duidelijk onderscheid gemaakt kan worden tussen hoogrisico- en laagrisicoprovocaties. Wat betreft het vaststellen van risicofactoren zijn er uitsluitend consensusrichtlijnen en *expert opinions* die voorwaarden schetsen voor een veilig provocatieklimaat.

In afwezigheid van studies van goede kwaliteit naar risicofactoren voor anafylaxie bij provocaties, is gekeken naar risicofactoren voor anafylaxie bij patiënten die zich met anafylaxie meldden op de eerste hulp. Deze vormen van anafylaxie zijn natuurlijk niet vergelijkbaar met anafylaxie tijdens een provocatie, maar ten aanzien van de aanwezigheid van risicofactoren kunnen wel conclusies worden getrokken. Wat men kan leren van fataal verlopen anafylaxie, is meegenomen bij het opstellen van een risicoprofiel voor veilig provoceren. Astma, adolescentie en jongvolwassen leeftijd, een eerder doorgemaakte heftige reactie op het betreffende voedingsmiddel, provocatie met pinda of notenallergie en een eerdere reactie op een kleine hoeveelheid van het betreffende voedingsmiddel (19) worden gezien als risicofactoren voor anafylaxie.

### Gewenste extra maatregelen

Er is geen vergelijking mogelijk tussen verschillende provocatiesettings en verschillen in kwalificaties van het begeleidend personeel enerzijds en de kans op ernstig reageren tijdens een provocatie anderzijds. Internationale richtlijnen schetsen wel voorwaarden voor een veilig provocatieklimaat, gebaseerd op expertise en consensus. Voor het vaststellen van een veilig provocatiemilieu is men aangewezen op kennis en ervaring van experts, zowel internationaal als in de werkgroep.

## Samenvatting literatuur



## Beschrijving studies

### *Kans op ernstig reactie tijdens provocatie en schatten kans op anafylaxie tijdens provocatie*

Aangezien voor beide subvragen dezelfde 6 artikelen werden geselecteerd, worden deze ook gezamenlijk besproken. Van de 6 gevonden studies, zijn er 5 retrospectief van opzet en is er één prospectieve observationele studie (1-6).

De provocatietests werden uitgevoerd met pinda (4 studies), melk, ei (elk 2 studies), soja, noten, tarwe en vis (elk 1 studie), voornamelijk bij kinderen de test ondergingen in het ziekenhuis onder gecontroleerde omstandigheden. In totaal ondergingen 3427 patiënten (voornamelijk kinderen) een voedselprovocatie. Uiteindelijk kregen 104 van hen een anafylactische reactie waarvoor ten minste 1 adrenalinegift noodzakelijk was. In een multicentrische studie in een tertiaire setting werd het totale aantal kinderen dat anafylactisch werd bij provocatie, niet genoemd. Dit artikel beschrijft wel een bijna fatale reactie op tarwe (5). Deze studie noemt als enige studie risicofactoren voor provocatie, zoals provocatie met pinda of tarwe en een eerdere allergische reactie op een kleine hoeveelheid allergeen waarbij de symptomen niet alleen beperkt bleven tot de huid. De karakteristieken van de patiënten die de provocaties ondergingen, de geprovoceerde allergenen en de gebruikte provocatieschema's en gehanteerde stopcriteria verschilden in de studies sterk en waren zo heterogeen dat hieruit geen goede conclusies te trekken zijn.

### *Gewenste extra maatregelen*

In een aantal richtlijnen (EAACI, PRACTALL, NVK, etc.) worden op *expert opinion* gebaseerde aanbevelingen gedaan. Verder is gekeken naar de gebruikte referenties in de richtlijnen. Zo zijn 10 artikelen gevonden waar iets gezegd wordt over de veiligheid van provocaties en de maatregelen die getroffen kunnen worden om onderscheid te maken tussen hoogrisico- en laagrisicoprovocaties (7). In de andere richtlijnen en reviews worden met name eisen gesteld waaraan een voedselprovocatie moet voldoen.

### *Bijdrage CRD bij schatting risico op anafylaxie tijdens provocatie*

Bij de werkgroep zijn geen studies bekend waarbij specifiek gekeken is of aanwezig van IgE tegen bepaalde componenten geassocieerd is met een verhoogd risico op ernstig reageren. Er is aanvullend nog gekeken in alle artikelen die gaan over de rol van CRD bij de diagnostiek van voedselallergie. Hierbij werden geen geschikte artikelen gevonden.

Wel zijn er een drietal studies gevonden waaruit data gehaald konden worden of de afwezigheid van IgE tegen bepaalde componenten de kans op ernstig reageren verminderd. Het betreft de studie van Beyer (8) en niet gepubliceerde data zijn opgevraagd bij de auteurs van twee artikelen over de waarde van CRD bij de diagnostiek van respectievelijk pinda- en hazelnootallergie (9, 10).

## Resultaten

### *Hoe groot is kans op een ernstige reactie tijdens provocatie?*

De kans op een anafylactische reactie tijdens voedselprovocatie in een ziekenhuis varieert in studies tussen 2,4% (11) en 11% (3). Bij narekenen van de onder 4.1 beschreven studies (1-6), kwamen wij op 6% uit.

*Kan de kans op anafylaxie tijdens provocatie geschat worden?*

De studie van Wainstein (4) toonde dat de hoogte van sIgE wel gerelateerd was aan de ernst van de reactie (zie tabel 1). Anafylaxie in de anamnese had geen voorspellende waarde.

**Tabel 1. Utility of tests for predicting severity of outcome of challenge**

	Sensitivity (%)	95% C.I.	Specificity (%)	95% C.I.	PPV (%)	NPV (%)	LR
SPT $\geq$ 6.75 mm	95	76-100	56	38-73	57	95	2.2
SPT $\geq$ 11.25 mm	33	15-57	97	85-100	88	70	11.3
CAP $\geq$ 2.08 kU/l	95	75-100	85	69-95	79	97	6.5
CAP $\geq$ 7.7 kU/l	70	46-88	97	85-100	93	85	23.8

SPT, skin prick test; CAP, peanut-specific IgE level (Pharmacia UniCAP); PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; LR, likelihood ratio. ☒

Ook Calvani (6) vond een relatie tussen de omvang van de huidreactie en de ernst van de reactie na voedselprovocatie. Cianferoni (5) liet in een multiële logistische regressiemodel zien dat een positieve huidtest voor tarwe en pinda een verhoogd risico geeft op een anafylactische reactie bij orale voedselprovocatie (een systemische allergische reactie waarbij ten minste 2 orgaansystemen aangedaan waren en waarvoor het geven van adrenaline noodzakelijk was) (zie tabel 2).

**Tabel 2. Multivariate logistic regression to predict outcome of OFC with epinephrine use for low dose of allergen**

	Multisystemic		Multisystemic <1 g		Epinephrine		Epinephrine <1 g	
	OR	p	OR	p	OR	p	OR	p
Wheat SPT	1.3	<b>0.3</b>	1.5	<b>0.4</b>	2.4	<b>0.003</b>	8.02	<b>&lt;0.0001</b>
Peanut SPT	0.9	<b>0.9</b>	2.5	<b>0.02</b>	1.4	<b>0.1</b>	2.2	<b>0.03</b>
Soy SPT	0.6	<b>0.1</b>	0.3	<b>0.1</b>	1.09	<b>0.8</b>	0.8	<b>0.8</b>
Age year	1.01	<b>0.7</b>	0.9	<b>0.3</b>	1.08	<b>0.2</b>	1.01	<b>0.6</b>
Wheal mm	1.2	<b>&lt;0.0001</b>	1.02	<b>0.6</b>	1.15	<b>&lt;0.0001</b>	1.02	<b>0.07</b>
Prior reaction, not skin	1.8	<b>&lt;0.0001</b>	1.9	<b>0.04</b>	1.8	<b>&lt;0.001</b>	1.4	<b>0.2</b>

Mankad daarentegen vond geen relatie tussen de hoogte van sIgE en de ernst van een eventuele reactie na OVP (1). Een grote retrospectieve studie bij kinderen (2) toonde dat anafylaxie vaker bij oudere kinderen voorkwam (mediaan 7,9 versus 5,8 jaar;  $p < 0.001$ ) en dan vooral bij kinderen met pinda-allergie ( $p = 0,006$ ). Er werd geen verschil gezien in geslacht, prevalentie astma, een voorgeschiedenis van anafylaxie, de hoogte van sIgE en de omvang van de huidtestuitslag.

In een recente studie van Erp (3) werd een verhoogd risico gevonden op een positieve reactie bij patiënten met een verhoogd sIgE voor pinda (OR 1,14 (1,08-1,20)). Mannelijk geslacht (OR 0,40 (0,20-0,81)) en een andere

voedselallergie leidden juist tot een lager risico (OR 0,43 (0,20-0,88)). Hoewel in deze studie wel voorspellende factoren voor een positieve voedselprovocatietest werden gevonden, kon geen van deze risicofactoren een anafylactische reactie bij een provocatietest met pinda voorspellen.

Samenvattend lijken astma, anafylaxie in de voorgeschiedenis en de hoeveelheid voedsel niet voorspellend voor een anafylactische reactie. Wat betreft de relatie tussen risicofactoren als geslacht, hoogte van sIgE, reactie op huidtest, leeftijd, sensibilisatie voor pinda en het optreden van een anafylactische reactie bij een voedselprovocatietest, waren de bovenstaande studies inconsistent in hun bevindingen. Een duidelijke conclusie kan dan ook niet getrokken worden.

In verschillende richtlijnen worden aanbevelingen gedaan, voornamelijk op basis van *expert opinion* van toonaangevende auteurs. Hierin worden vooral exclusiecriteria besproken (12), zoals medicatiegebruik en onderliggende aandoeningen, maar risicofactoren worden niet genoemd.

Er zijn 2 Nederlandse protocollen gepubliceerd over het verrichten van provocaties. Het verpleegkundig protocol voedselprovocaties van het Wilhelmina Kinderziekenhuis uit 2012 ([www.luchtwegportaal.com](http://www.luchtwegportaal.com)) beschrijft op basis van eigen ervaring en literatuur hoe een provocatie uitgevoerd moet worden. Het document Consensus diagnostiek voedselallergie in de tweede lijn (13) is een consensusstandpunt van de sectie kinderallergologie en sluit aan bij de internationale richtlijnen. Deze richtlijn geeft eveneens randvoorwaarden aan voor het verrichten van een veilige provocatie: selectie van patiënten, voorwaarden (goede klinische conditie, astma onder controle, etc.) en omstandigheden voor provocatie.

Het enige gepubliceerde rapport dat onderscheid maakt tussen hoogrisico- en laagrisicoprovocaties is het *Work Group Report: Oral Food challenge testing* (7). Hierin worden anafylaxie in de voorgeschiedenis, allergische reacties op kleine hoeveelheden allergeen en astma geïdentificeerd als risicofactoren voor een hoogrisicoprovocatie (zie tabel 3) (7).

### Tabel 3. Risk assessment for an OFC (7)

**TABLE I. Risk assessment for an OFC**

Low risk of a reaction	High risk of a reaction	Low risk of a severe* reaction	
Recent accidental ingestion of a small amount of the food without clinical symptoms	Recent reaction to the food in the past 6-12 mo	No past severe reactions	Past se
		Food is not usually implicated in severe food-induced anaphylaxis (eg, meat, fruit, vegetable‡)	Severe of foc
			Food is and n (eg, p
Favorable test results† (see Table II)	Diagnostic or high-positive test results (see Table II)	No asthma	Asthma
			Condi in cas cardiac acces medic

\*Severe reaction is defined as any lower respiratory or cardiovascular symptoms, or any 4 organ systems involved.<sup>95</sup>

†Laboratory cut-points for deferring OFC were defined for a few foods in children. These cut-points have not been evaluated in adult

‡It should be noted that any food is capable of inducing a severe anaphylactic reaction, including fruits and vegetables. The patient's assessing the risk of a potential reaction during an OFC.

Het te testen allergeen wordt als risicofactor gezien. Pinda, noten en schaal- en schelpdieren worden als hoger risico beschouwd dan bijvoorbeeld fruit en vlees. Ook de aanwezige sensibilisatie geldt als risicofactor, waarbij een hoge mate van sensibilisatie meer kans geeft op een ernstiger reactie.

#### *Risicofactoren voor ernstige anafylactische reacties in het dagelijks leven*

Er werd een aantal publicaties gevonden waarin risicofactoren beschreven worden voor ernstige anafylaxie buiten het ziekenhuis of waarin casuïstiek beschreven wordt van een (bijna) fatale anafylaxie. Dat waren alle retrospectieve beschrijvende studies. In de *World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines 2013* worden de patiëntgebonden risicofactoren samengevat: onderliggend astma, leeftijd – waarbij tieners, zuigelingen en zwangeren als kwetsbaarder beschouwd worden – en eerdere anafylaxie op het ingenomen allergeen.

Een grote retrospectieve beschrijvende studie van kinderen die op de SEH verschenen met anafylaxie, identificeerde onderliggend astma, leeftijd < 1 jaar en reacties op noten en pinda als risicofactoren (14).

Een andere grote retrospectieve studie naar anafylaxie bij SEH-patiënten vond geen duidelijke risicofactoren voor anafylaxie. Fatale voedselgeïnduceerde anafylaxie trad vooral op bij twintigers en dertigers (15).

De in 2012 gepubliceerde data van Levy et al. beschrijven fatale reacties op de ingestie van melk en hazelnoot bij 3 Israëlische kinderen en 1 volwassene (16). Ze hadden allen astma in de voorgeschiedenis, maar gebruikten hiervoor geen medicatie.

Pumphrey noemt astma, een eerder doorgemaakte anafylactische reactie, puberteit en allergische reacties op noten en pinda als risicofactoren (17).

#### *Bijdrage CRD bij risico-inschatting ernstige reacties bij voedselprovocaties*

In de studie van Beyer werd de rol van pinda- en hazelnootcomponent-sIgE bij de diagnostiek van pinda- en hazelnootallergie bekeken (8). Gekeken werd of er afkapwaarden werden gevonden waarboven de kans op positieve uitkomst van de DBPGVP met pinda ten minste 90% is. In deze studie staat ook een tabel met patiënten die negatief testten op deze componenten, maar toch fors allergisch reageerden. Vier patiënten met leeftijden tussen 2 en 8 jaar met pinda-allergie testten negatief op Ara h 2, Ara h 1 en Ara h 3, maar reageerde ernstig tijdens de provocatie, een van hen met verminderd bewustzijn en bloeddrukdaling. Omdat alle vier ook negatief testten op Ara h 8 (PR10), kon de sensibilisatie voor pinda dus ook niet verklaard worden als kruisallergie bij boompollenallergie.

In de studie van Klemans ondergingen 55 volwassenen een provocatietest met pinda. Negen van hen testten negatief op Ara h 9 en hadden tijdens de provocatie toch meer dan alleen orale allergieklachten (9). Twee van hen hadden een graad 1-reactie volgens de schaal van Müller, 5 een graad 2 reactie en 2 een graad 3 reactie. Acht van deze 9 Ara h 2-negatieve volwassenen hadden een positieve test voor Ara h 8, bij de negende was de uitslag 0,030 kU/l. Drie van de 9 volwassenen hadden astma, 8 van de 9 hadden een gedocumenteerde eerdere reactie op pinda. Van 47 kinderen die een pindaprovocatietest ondergingen, hadden 4 klachten ondanks een negatieve test op Ara h 2. Een van hen had een graad 1 reactie, 2 een graad 2 reactie en 1 een graad 3 reactie. Twee van de Ara h 2 negatieve kinderen had een positieve test op Ara h 8. Drie kinderen hadden astma en 3 een eerdere gedocumenteerde reactie met pinda.

In de studie van Masthoff kregen 21 volwassenen die negatief testten op Cor a 9 en Cor a 14 meer dan orale allergieklachten bij provocatie met hazelnoot (10). Alle 21 hadden monosensibilisatie voor Cor a 1. Twee reageerden met alleen rhinoconjunctivitis klachten, 19 met een scala aan andere klachten, zoals urticaria, dyspneu, braken en diarree. Er waren 5 Cor a 9/14-negatieve kinderen. Twee reageerden met alleen maar rhinoconjunctivitis klachten, 1 met rhinoconjunctivitis en braken, 1 met rhinoconjunctivitis en erytheem en 1 met generaliseerde urticaria.

In de studie van Asarnoj had van een groot geboortecohort (omvang onbekend) 18% van de kinderen met monosensibilisatie voor Ara h 8 klachten na inname van pinda, in vergelijking met 83% van de kinderen die positief testten op Ara h 2; de klachten in de Ara h 8-positieve, Ara h 2-negatieve groep waren aanzienlijk milder (18).

Samenvattend kan gesteld worden dat ook Ara h 2- en Cor a 9- en 14-negatieve patiënten kunnen reageren met objectieve symptomen, maar de kans op ernstige reacties is bij deze patiënten zeer klein. Degenen die met ernstige objectieve klachten reageerden, hadden bovendien een positieve test op PR10, (positieve test op Cor a 1 of Ara h 8), of hadden bepaalde risicofactoren die ook in het dagelijks leven geassocieerd zijn met ernstig reageren, zoals astma en een gedocumenteerde eerdere reactie. Anders gezegd: deze patiënten hadden ook 2 of meer van de criteria voor ernstig reageren (19) Omdat het hier niet gepubliceerde data betreft en slechts 3 studies, moeten deze resultaten nog wel geverifieerd worden in toekomstige studies.

## Zoeken en selecteren

### *Hoe groot is de kans op ernstige reacties tijdens provocatie?*

Gezocht is naar studies waarin het percentage anafylactische reacties tijdens open en dubbelblinde voedselprovocaties is gedocumenteerd. Er werd gezocht naar bestaande richtlijnen via <http://www.guideline.gov/>, <http://www.nice.org.uk/>, <http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/>, SUM search (<http://sumsearch.uthscsa.edu/>) en <http://www.sign.ac.uk/>. Vervolgens werd gezocht naar systematische reviews in de Cochrane Library en via SUMsearch en werd aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in de elektronische databases Pubmed en Embase. Als zoekterm voor de patiëntenpopulatie voedselallergie werd gebruikt: ["food allergy" [MAJR] AND "risk factors" AND "anaphylaxis" OR "side effects" AND "provocation test" OR "oral food challenge"] met als limits: 'Humans', 'English' en de jaartallen 2000-2013. Dit leverde 71 abstracts op, die werden beoordeeld. Op grond van de aard van het artikel (review, overzichtsverhaal), studiedesign, vraagstelling, kwaliteit en validiteit vielen uiteindelijk 65 studies af. Zes artikelen beantwoorden aan de primaire vraagstelling (1-6). Daarnaast is aan de werkgroepleden gevraagd hoe vaak zij meemaken dat een patiënt als gevolg van een reactie tijdens provocatie anafylaxie doormaakt, een anafylactische shock krijgt of op de IC wordt opgenomen en of zij ooit hebben meegemaakt dat een patiënt daarbij overleed.

### *Kan de kans op anafylaxie tijdens provocatie geschat worden?*

Gezocht is naar studies waarin men de patiënten die tijdens provocaties een anafylaxie kregen, vergeleken heeft met patiënten die met een mildere reactie reageerden of niet. De literatuursearch was identiek aan die voor de vraag hierboven. Als zoektermen werden nu gebruikt ["food allergy" [MAYR] AND/OR "high risk provocation", AND "low risk provocation" AND "risk factors" AND "anaphylaxis" OR "oral food challenge" OR "provocation test"]. In eerste instantie werd gezocht naar (systematische reviews of meta-analyses van) gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCT's). In afwezigheid van RCT's werd verder gezocht naar prospectieve gecontroleerde onderzoeken, vergelijkende onderzoeken en prospectieve niet-vergelijkende onderzoeken.

Dit leverde uiteindelijk dezelfde 6 studies op (1-6). Aanvullend werd handmatig gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de opgevraagde artikelen (sneeuwbal methode). De verwachting van de leden van de werkgroep was dat er weinig studies van goede kwaliteit gevonden zouden worden die risicofactoren tijdens een provocatie voorspellen. Om die reden werd een uitgebreide search gedaan naar risicofactoren voor anafylaxie in bredere zin, dus niet alleen bij provocaties. Zijn er op basis van de literatuur parameters te identificeren die de kans op een anafylaxie vergroten?

### *Gewenste extra maatregelen*

De werkgroepleden kenden geen studies waarbij patiënten die in aanmerking komen voor voedselprovocaties at random zijn toegewezen aan verschillende provocatiesettings of waarbij begeleiding heeft plaatsgevonden door personeel met verschillende kwalificaties, met als doel de veiligheid van provocaties te evalueren. Ook valt uit verschillende studies waarin de resultaten van de provocaties werden gepubliceerd, niet op te maken hoe de setting was of wat de kwalificaties van het personeel waren. Een systematische search is daarom niet gedaan.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2016

Laatst geautoriseerd : 01-01-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Mankad VS, Williams LW, Lee LA, LaBelle GS, Anstrom KJ, Burks AW. Safety of open food challenges in the office setting. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:469-74.
- 2 - Järvinen KM, Amalanayagam S, Shreffler WG, Noone S, Sicherer SH, Sampson HA, Nowak-Wegrzyn A. Epinephrine treatment is infrequent and biphasic reactions are rare in food-induced reactions during oral food challenges in children. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1267-72.
- 3 - van Erp FC, Knulst AC, Kentie PA, Pasmans SG, van der Ent CK, Meijer Y. Can we predict severe reactions during peanut challenges in children? *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:596-602.
- 4 - Wainstein BK, Studdert J, Ziegler M, Ziegler JB. Prediction of anaphylaxis during peanut food challenge: usefulness of the peanut skin prick test (SPT) and specific IgE level. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:603-11.
- 5 - Cianferoni A, Khullar K, Saltzman R, Fiedler J, Garrett JP, Naimi DR, Spergel JM. Oral food challenge to wheat: a near-fatal anaphylaxis and review of 93 food challenges in children. *World Allergy Organ J* 2013;6:14.
- 6 - Calvani M, Berti I, Fiocchi A, Galli E, Giorgio V, Martelli A, et al. Oral food challenge: safety, adherence to guidelines and predictive value of skin prick testing. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:755-61.
- 7 - Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS, et al. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:365-83.
- 8 - Beyer K, Grabenhenrich L, Harti M et al. Predictive values of component-specific IgE for the outcome of peanut and hazelnut food challenges in children. *Allergy* 2015; 70: 90-8
- 9 - Klemans RJ, Broekman HC, Knol EF, Bruijnzeel-Koomen CA, Otten HG, Pasmans SG, Knulst AC. Ara h 2 is the best predictor for peanut allergy in adults. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:632-8.e1.
- 10 - Masthoff LJ, Mattsson L, Zuidmeer-Jongejan L, Lidholm J, Andersson K, Akkerdaas JH, et al. Sensitization to Cor a 9 and Cor a 14 is highly specific for a hazelnut allergy with objective symptoms in Dutch children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:393-9.
- 11 - Ballmer-Weber BK, Knulst AC, Hourihane JO. How to determine thresholds clinically. In: Madsen CB, Crevel R, Mills C, Taylor S (red). *Risk management for food allergy*. Oxford: Academic Press, 2013:67-76.
- 12 - Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1260-74.
- 13 - Meijer Y, Brand PLP, Duijvestijn YCM, Vlieg-Boerstra BJ. Diagnostiek naar voedselallergie in de tweede lijn. *Tijdschr Kindergeneeskd* 2010;78:237-43.
- 14 - Vetander M, Helander D, Flodstrom C, Ostblom E, Alfvén T, Ly DH, et al. Anaphylaxis and reactions to food in children a population-based case study of emergency department visits. *Clin Exp Allergy* 2011;42:568-77.
- 15 - Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, Ierodiakonou D, Harper N, Garcez T, et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities; An analysis of United Kingdom national anaphylaxis data 1992-2012. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:956-963.e1.
- 16 - Levy MB, Goldberg MR, Nachshon L, Tabachnik E, Katz Y. Lessons from cases of mortality due to food allergy in Israel: Cows milk protein should be considered a potentially fatal allergen. *Isr Med Assoc J* 2012;14:29-33.
- 17 - Pumphrey RSH, Sturm G. Risk factors for fatal anaphylaxis. In: Moneret-Vautrin DA (red). *Advances in anaphylaxis management*. London: Future Medicine, 2014:32-48.
- 18 - Asarnoj A, Movérare R, Ostblom E, Poorafshar M, Lilja G, Hedlin G, et al. IgE to peanut allergen components: relation to peanut symptoms and pollen sensitization in 8-year-olds. *Allergy* 2010;65:1189-95.
- 19 - Boeve MM, Rottier BL, Mandema JM, Rings EH, Kieboom JK, Dubois AE. Anafylaxie door pinda en notenallergie bij 2 kinderen: aanbevelingen voor beleid. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2007;151:602-6.
- 20 - Niggemann B, Beyer K. Adrenaline autoinjectors in food allergy: in for a cent, in for a euro? *Pediatr Allergy Immunol*

2012;23:506-8.

21 - Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI Food allergy and anaphylaxis guidelines diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008-25.

22 - Perry TT, Matsui EC, Conover-Walker MK, Wood RA. Risk of oral food challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:1164-8.

23 - Pumphrey RSH. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1144-50.



# Eisen gesteld aan receptuur en logistiek van provocatiemateriaal

## Uitgangsvraag

- Welke eisen worden gesteld aan provocatiemateriaal voor de bereiding en samenstelling van receptuur voor een OVP en voor een dubbelblinde placebogecontroleerde provocatie?
- Welke eisen worden gesteld aan transport, opslag, randomisatie en uitgifte van testvoeding bij een dubbelblinde placebogecontroleerde provocatie?

## Aanbeveling

### Aanbeveling 1

Voor open provocaties (OVP's) wordt geadviseerd gebruik te maken van voedingsmiddelen die zoveel mogelijk vrij zijn van kruisbesmetting met andere allergenen. Voor OVP's met pinda's en noten kan dit door gebruik te maken van voorverpakte pinda's of (niet gemengde) noten.

### Aanbeveling 2

Aanbevolen wordt gebruik te maken van recepten voor dubbelblinde placebogecontroleerde provocaties waarvan de blinding is gevalideerd. Voor een groot aantal allergenen zijn nog geen gevalideerde recepten beschikbaar. Gevalideerde recepten zijn er voor koemelk, kippenei, pinda, hazelnoot, cashewnoot, tarwe en soja.

### Aanbeveling 3

Aanbevolen wordt om receptuur te valideren voor melk voor jonge kinderen, voor hoogverhitte melk voor oudere kinderen en volwassenen, gepasteuriseerd ei voor jonge en oudere kinderen, sojameel, sesam, kiwi, overige noten (naast hazelnoot en cashewnoot) en mogelijk rauwe noten voor OAS op basis van kruisallergie. Ook een glutenvrije variant zou ontwikkeld kunnen worden. Op basis van het kruidkoekrecept kunnen ook recepten voor overige noten ontwikkeld en gevalideerd worden.

Bij ontbrekende receptuur wordt aanbevolen gebruik te maken van een DBPGVP met niet-gevalideerde receptuur of anders een OVP uit te voeren.

### Aanbeveling 4

Aanbevolen wordt de receptuur te valideren op blinding door een professioneel smaakpanel. Als dat niet haalbaar is, kan voor de validatie in de klinische setting gebruik worden gemaakt van validatie door vrijwilligers door middel van sensorisch onderzoek.

### Aanbeveling 5

Aanbevolen wordt de receptuur te randomiseren met een digitaal randomisatieprogramma. De kans op vergissingen bij uitgifte, zoals bij annulering en opnieuw inplannen van provocatiedagen, wordt hierbij geminimaliseerd. Als dat niet haalbaar is, moet gebruik worden gemaakt van het vierogenprincipe bij uitgifte zoals aangegeven bij aanbeveling 26.

### Aanbeveling 6

Aanbevolen wordt receptuur te maken die voldoet aan de hoogste kwaliteitscriteria voor validiteit en betrouwbaarheid. Op dit moment voldoen de commercieel verkrijgbare recepten aan de gestelde voorwaarden. Mits aan de gestelde voorwaarden wordt voldaan, kunnen instellingen de testvoedingen ook zelf bereiden. Wanneer de instelling de testvoeding voor DBPGVP zelf bereidt, moet aan een aantal minimumeisen worden voldaan voor voldoende betrouwbaarheid en validiteit:

## **Rationale aanbeveling 2**

Alleen met voor blinding gevalideerde recepten kan men er zeker van zijn dat de kans op een vals positieve uitkomst zo klein mogelijk is.

Hieronder volgt voor welke recepten de blinding is gevalideerd per allergeen:

### a. Koemelk

Voor koemelkprovocaties bij jonge kinderen wordt aanbevolen vanwege het relatief hoge koemelkeiwitgehalte gebruik te maken van de provocatiekits als beste keuze op dit moment. De werkgroep beveelt fabrikanten aan de kits te valideren wat betreft blinding. Voor oudere kinderen en volwassenen wordt het recept "Halfvolle melk in rijstmelk" (eventueel in Neocate) met een totaal volume van 400 à 500 ml aanbevolen.

### b. Kippenei

Voor provocaties met kippenei wordt bij oudere kinderen vanaf circa 4 jaar kruidkoek met hoog verhit ei aanbevolen. Hiermee is de tolerantie voor hoog verhit ei getest, maar niet die voor minder verhit ei, zoals gekookt en gepasteuriseerd ei (bijvoorbeeld in mayonaise). Dat moet apart worden getest of kan aansluitend thuis worden geïntroduceerd.

De werkgroep beveelt aan de receptuur nog verder te door te ontwikkelen naar circa 7 gram kippenei-eiwit (circa 1 kippenei) per provocatie.

### c. Pinda en noten

Voor een pindaprovocatie bij jonge kinderen wordt het recept "pinda in Olvarit" aanbevolen. Voor oudere kinderen vanaf circa 4 jaar wordt kruidkoek met pinda, hazelnoot en cashewnoot aanbevolen. Deze receptuur is mogelijk niet geschikt voor OAS op basis van kruisallergie.

De receptuur van hazelnoot kan ook voor andere noten worden gebruikt. Dit is dan niet gevalideerd, maar voor de diagnostiek goed bruikbaar.

### d. Tarwe

Voor oudere kinderen en volwassenen worden de recepten "tarwe in gehakt" aanbevolen, maar dan wel met een grotere hoeveelheid totaal tarwe-eiwit van circa 4 g.

### e. Soja

Voor oudere kinderen en volwassenen wordt het recept "sojamelk in halfvolle melk" aanbevolen voor het testen van allergie voor sojamelk, mits het totale volume wordt opgehoogd naar circa 500 ml. Bij mensen met soja-allergie op basis van kruissensibilisatie met Gly m 4 wordt een OVP met sojameel aanbevolen om de tolerantie voor andere sojaproducten, behalve sojamelk, te onderzoeken.

Aanbevolen wordt testvoedingen te gebruiken op basis van deze receptuur, omdat deze de hoogste validiteit

en betrouwbaarheid kent. Op het moment van uitkomen van deze richtlijn voldoen de commercieel geproduceerde kruidkoek met hoog verhit ei en testvoedingen die in een ervaren instelling zelf worden bereid aan de gestelde eisen, mits aan de voorwaarden wordt voldaan.

## Rationale aanbeveling 6

Alleen wanneer gebruikt gemaakt wordt van recepten die voldoen aan een aantal eisen kan men er zeker van zijn dat de kans op een vals positieve of vals negatieve uitkomst zo gering mogelijk is. De werkgroep is zich ervan bewust dat de optimale situatie met de hoogste kwaliteitseisen niet voor elke instelling haalbaar is. Daarom is bij de aanbevelingen uitgegaan van een aantal minimale eisen aan bereiding en samenstelling van receptuur, transport, randomisatie en uitgifte.

De volgende minimale eisen worden gesteld aan de bereiding, transport, randomisatie en uitgifte:

- De instelling maakt zoveel mogelijk gebruik van de aanbevolen receptuur;
- Het allergeen wordt gegeven in de vorm die overeenkomt met de mate van verhitting waarin het allergeen in de praktijk wordt geconsumeerd (8, 11, 12);
- Bereiding vindt plaats volgens het vierogen-principe (controle van juiste soort en hoeveelheid ingrediënten door een collega), zodat vergissingen in de receptuur worden voorkomen;
- Er wordt gestreefd naar een constant bakverlies. Als er geen constant bakverlies is, kan geen gebruik worden gemaakt van een standaard doseerschema. De instelling moet dan zelf per provocatie op basis van het eindgewicht en de receptuur een doseerschema opstellen. Het eindgewicht mag per recept niet aanzienlijk verschillen. Een digitaal berekeningsprogramma (bv Excel) geeft de minste kans op foutieve berekeningen en verdient daarom de voorkeur;
- Voor de bereiding van de receptuur worden de HACCP-normenaangehouden;
- Kruisbesmetting tijdens de bereiding moet zoveel mogelijk worden voorkomen. Als dat financieel haalbaar is, worden sneltests toegepast ter controle op kruisbesmetting. Placebo en verum worden van elkaar gescheiden bereid;
- Bij voorkeur wordt gebruik gemaakt van een digitaal randomisatieprogramma;
- De uitgifte vindt plaats volgens het vierogen-principe, zodat vergissingen worden voorkomen;
- Transport gebeurt in gesloten verpakking met duidelijke benaming en codering;
- De aanvraag van het recept voor de keuken blijft tot 14 dagen na afloop van de test bewaard voor eventuele controle achteraf op vergissingen;
- Voor de keuze van de recepten wordt uitgegaan van de algemeen geaccepteerde totale hoeveelheid eiwit: circa 4,4 g eiwit per provocatie voor melk, pinda, tarwe en soja (8, 24). Voor ei wordt de gewenste hoeveelheid totaal kippenei-eiwit op circa 7 g gesteld, voor noten rond 2 à 3 g. Deze hoeveelheden komen overeen met 1 portie van elk voedingsmiddel; respectievelijk 1 beker melk, 1 boterham met pindakaas, 2 volkorentarweboterhammen, 1 beker sojamelk, 1 ei en 1 handje noten.

## Overwegingen

### 1 Kwaliteit van bewijs

Kwaliteit van bewijs kan uitsluitend worden gegeven voor adequate blinding van receptuur, en dan maar voor een enkel artikel, waarin het gebruik van vrijwilligers panel in een RCT is vergeleken met een professioneel smaakpanel (11). De overige kwaliteitscriteria berusten op *expert opinion*.

## 2 Patiëntperspectief en perspectief van de professional

### *Grondstoffen voor OVP en DBPGVP*

Bij de keuze van voedingsmiddelen voor OVP's en ingrediënten voor DBPGVP's moet erop worden gelet dat er geen kruisbesmetting met andere allergene voedingsmiddelen optreedt. Het grootste probleem lijkt zich voor te doen bij noten en pinda's. Tot op heden is er nog geen merk noten of pinda verkrijgbaar dat afwezigheid van kruisbesmetting garandeert. De beste optie lijkt om voorverpakte pinda's of noten te gebruiken.

De werkgroep kan de kwaliteitseisen zoals die in de literatuur zijn beschreven voor DBPGVP's onderschrijven.

Daarnaast stelt de werkgroep nog een aantal aanvullende eisen ten aanzien van validiteit en logistiek. De werkgroep is zich er van bewust dat hierbij de meest ideale situatie wordt geschetst.

### *Aanvullende eisen ten aanzien van validiteit*

De praktijk leert dat het grote knelpunt bij het blinderen van het allergene voedingsmiddel in testvoeding is dat voldoende allergene voedingsmiddel onherkenbaar wordt verwerkt in een nog acceptabel volume testvoeding. Ideaal is een totale hoeveelheid gemaskeerd eiwit die equivalent is aan één portie allergene voedingsmiddel, bijvoorbeeld:

1 glas melk van 150 ml	5,1 g eiwit
1 fles zuigelingenvoeding van 200 ml	3,6 g eiwit
1 ei (50 gram)	6,5 g eiwit
15 g pindakaas voor 1 boterham	3,4 g eiwit
1 volkorentarweboterham	3,8 g eiwit
20 hazelnoten à 1 gram	2,8 g eiwit
20 cashewnoten à 700 mg	2,9 g eiwit
100 g kabeljauw	23 g eiwit

Deze waarden zijn gebaseerd op de NEVO 2013

### *Voorkomen van fouten bij randomisatie en uitgifte (logistiek)*

Hierover is in de literatuur niets te vinden. De werkgroep acht de volgende eisen van belang:

- Er is sprake van ondubbelzinnige benaming en codering;
- Voldoende hoeveelheid receptuur voor het geval een dosis moet worden herhaald;
- Dubbelcheck door het vierogenprincipe bij uitgifte van de juiste testvoeding (controle van juiste type allergene voedingsmiddel, verum of placebo, door collega);

- De mogelijkheid van controle achteraf of de juiste ingrediënten zijn gebruikt, bijvoorbeeld bij twijfel over de juistheid van de uitslag van de test. Door elke testvoeding te voorzien van een productiecode met datum en tijd van bereiding en door van elke aflevering testvoeding een monster te bewaren in de vriezer, kan achteraf altijd de samenstelling worden geverifieerd;
- De mogelijkheid van controle achteraf of de juiste testvoeding is verstrekt. Door gebruik van artikelcodes (uniek voor elk verum- of placeborecept), productiecodes en een digitaal randomisatieprogramma, waarbij per patiënt verum-uitgifte zichtbaar wordt gekoppeld aan placebo-uitgifte, wordt de kans op verwisseling van receptuur en verum door placebo en vice versa zo klein mogelijk gehouden en is er achteraf altijd de mogelijkheid om na te gaan of de juiste testvoeding is verstrekt. Voorbeelden van programma's voor zowel digitale randomisatie als uitgifte zijn beschikbaar in het AMC (voor commercieel bereide receptuur) en UMCG (voor in de instelling bereide receptuur).

### 3 Middelenbeslag en haalbaarheid

#### *Lokaal bereide en commercieel verkrijgbare receptuur*

In een aantal ziekenhuizen bereiden de instellingskeukens de testvoedingen voor DBPGVP's, zoals de kruidkoekrecepten, zelf. Soms weegt de apotheek de hoeveelheid allergeen voedingsmiddel af. Door bezuinigingsmaatregelen heeft lang niet iedere instelling nog een eigen keuken en dus de mogelijkheid (meer) om zelf provocatiemateriaal te bereiden.

Voor melkrecepten is dat in het algemeen minder een probleem, omdat deze voedingen vanwege de aard van de ingrediënten en de eenvoud van receptuur vaak nog wel op een afdelingskeuken bereid kunnen worden. Verder zijn er voor DBPGVP's met koemelk sinds enige jaren kant-en-klare provocatiekits op de markt. In het kader van de *Richtlijn Diagnostiek van koemelkallergie bij kinderen in Nederland* (32) is dit aantal uitgebreid en zijn voor de meest gebruikte koemelkvervangende flesvoedingen dergelijke provocatiekits verkrijgbaar (Nutramigen kit, Pepti kit, Neocate kit, Hero Baby kit). Deze worden in diverse ziekenhuizen gebruikt (33, 34).

Provocaties met ingewikkelder receptuur zijn voor ziekenhuizen zonder instellingskeuken wel een probleem. Daarom heeft het AMC het initiatief genomen om DBPGVP-testvoedingen te ontwikkelen en te valideren met verhit ei, pinda, hazelnoot en cashewnoot. Deze worden centraal geproduceerd en kunnen door ziekenhuizen gekocht worden. Nederland loopt met dit concept mondiaal voorop.

#### *Voordelen van commercieel verkrijgbare kruidkoek*

De commercieel verkrijgbare kruidkoekvarianten met hoogverhit ei, pinda, hazelnoot en cashewnoot voldoen aan de volgende kwaliteitscriteria ten aanzien van validiteit en betrouwbaarheid van de receptuur, die overigens niet of zeer beperkt in de literatuur worden genoemd:

- Aanwezigheid van juiste ingrediënten in de juiste hoeveelheid. Bereid met het vierogenprincipe, waarbij een werknemer controleert of de juiste ingrediënten in de juiste hoeveelheid worden gebruikt;
- Constant van samenstelling, met een constant verlies aan gewicht tijdens de bereiding (het zogenaamde constante bakverlies) en dus een constant eindgewicht. Dat impliceert dat de bereiding met de juiste hoeveelheden ingrediënten heeft plaatsgevonden. Met een vast eindgewicht kan een vast doseerschema worden gebruikt;

- Afdekking tijdens het bakproces van 180 °C, waarmee getracht wordt Maillard reacties, die de allergeniciteit kunnen verhogen, te beperken (31);
- Bij elke batch controle op afwezigheid van kruisbesmetting met verum in de placebovoeding door middel van sneltests (onder meer ELISA's) (13). Omdat er geen volledige garantie kan worden afgegeven, staat op het etiket toch een waarschuwing van mogelijk kruisbesmetting met andere allergenen;
- De testvoeding is bereid volgens HACCP-normen. HACCP staat voor hazard analysis and critical control points (gevaaranalyse en kritische controlepunten), een risico-inventarisatie voor voedingsmiddelen;
- Transport gebeurt in gesloten verpakking met duidelijke benaming;
- Controle achteraf, bijvoorbeeld bij onbegrepen placeboreacties, is mogelijk door gebruik van artikelcode en productiecode. Ook wordt een monsters van elke batch enkele maanden in de vriezer bewaard;
- Gestandaardiseerd product: bruikbaar voor multicentrisch onderzoek en voor vergelijking van resultaten tussen centra;
- Ten minste 6 maanden houdbaar in de vriezer.

Bovengenoemde kwaliteitscriteria kunnen ook van toepassing zijn op receptuur, die bereid wordt in een ervaren instellingskeuken.

#### *Nadelen van commercieel verkrijgbare kruidkoek*

- Tot op heden beperkte keuze in receptuur;
- Door de standaardreceptuur zijn dieetaanpassingen in de receptuur voor individuele patiënten niet mogelijk. De receptuur is vanwege het volume niet geschikt voor kinderen jonger dan 3 à 4 jaar;
- Continuïteit is kwetsbaar omdat er tot nu toe één centraal adres is waar de aanbevolen receptuur besteld kan worden;
- Check op homogene verdeling in de kruidkoek heeft niet plaatsgevonden en lijkt voor de dagelijkse praktijk ook niet haalbaar.

Bovengenoemde nadelen zijn minder aan de orde bij bereiding in een ervaren instellingskeuken, aangezien de 'lijnen' korter zijn en er vrijwel direct ingespeeld kan worden op wijzigingen in de receptuur vanwege dieetaanpassingen. Ook kan er over het algemeen dagelijks worden geproduceerd.

Internationaal wordt er uitsluitend in het kader van wetenschappelijk onderzoek gebruik gemaakt van centraal geproduceerde testvoedingen. In het kader van Europrevall en iFaam werd en wordt gebruik gemaakt van testvoeding van het *Institute of Food Research* (IFR). Deze testvoedingen zijn niet te koop en zijn alleen gevalideerd voor een klein aantal recepten en voor de laagste doses (13). Ook FARRP van de University of Nebraska produceert testvoedingen, maar alleen voor eigen onderzoek.

## Inleiding

### *Receptuur voor provocaties*

OVP's worden uitgevoerd met het pure, onbewerkte voedingsmiddel, zoals melk, hazelnoot en pinda, of met een voedingsmiddel waarin grote hoeveelheden van het te testen allergene voedingsmiddel voorkomen, zoals pindakaas en hazelnootpasta. Hierbij wordt er dus niet een testvoeding bereid volgens receptuur. DBPGVP's worden uitgevoerd met receptuur, waarbij het allergene voedingsmiddel onherkenbaar is verwerkt in de testvoeding, ook wel voedselmatrix of drager genoemd. Voor elke DBPGVP worden twee sensorisch identieke testvoedingen gebruikt: één met het allergene voedingsmiddel, het "verum" of de "actieve testvoeding" en een zonder het allergene voedingsmiddel, de "placebo".

DBPGVP's worden uitgevoerd met verschillende allergene voedingsmiddelen, zoals melk, ei, pinda en noten, en zowel bij kinderen als volwassenen. Om al deze provocaties dubbelblind te kunnen uitvoeren, moet er een grote diversiteit aan recepten beschikbaar zijn.

DBPGVP's zijn arbeidsintensief en vragen een behoorlijke tijdsinvestering van de patiënt. Verder is het van belang om fout-negatieve en fout-positieve testuitslagen te voorkomen. Hierom moeten DBPGVP's zo betrouwbaar en valide mogelijk worden uitgevoerd. Goede testvoeding draagt bij aan een betrouwbare en valide testuitslag.

Aan de hand van de gevonden literatuur wordt ingegaan op de specifieke eisen voor provocatiemateriaal ten behoeve van open en een dubbelblinde provocatie, de manier waarop blinding moet plaatsvinden, de testvoedingen die beschikbaar zijn voor OVP's en DBPGVP's en de dosering van het gemaskeerde allergene voedingsmiddel. Tevens wordt ingegaan op de eisen die gesteld moeten worden aan productie, transport, opslag, randomisatie en uitgifte van testvoeding bij een DBPGVP.

### *Enquête*

In het Universitair Medische Centrum Groningen (UMCG) en het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU) zijn recepten ontwikkeld voor voedselprovocaties. Deze zijn beschikbaar gesteld voor andere ziekenhuizen. Uit de enquête bleek dat 63% van de ziekenhuizen gebruik maakt van de recepten van het UMCG en 29% van die uit het UMCU. 29% maakt gebruik van kant-en-klare provocatiekits, ontwikkeld door fabrikanten van hypoallergene voeding. Omdat meerdere antwoorden mogelijk waren, kan het zijn dat ziekenhuizen zowel recepten van UMCG of UMCU als kant-en-klare kits gebruiken.

In 88% van de 41 ziekenhuizen worden DBPGVP's gedaan, in 66% (ook) OVP's en in 10% DBPGVP's gevolgd door OVP's op dezelfde dag. Omdat meerdere antwoorden mogelijk waren, lijkt het erop dat – ervan uitgaande dat nergens alleen OVP's worden gedaan – in ongeveer 20% van de instellingen alleen dubbelblinde provocaties worden gedaan.

## **Conclusies**

### Provocatiemateriaal voor OVP

De testvoeding moet zoveel mogelijk vrij zijn van kruisbesmetting. Bij pinda's en noten kan dit door gebruik te maken van voorverpakte pinda's en noten. Vanwege ongewenste matrixeffecten en beïnvloeding van allergeniciteit wordt een OVP uitgevoerd met een zo min mogelijk bewerkte voedingsmiddel in pure vorm. Het voedingsmiddel wordt gegeven in de vorm waarin het in het dagelijks leven wordt gebruikt (geroosterde pinda, hardgekookt ei).

### Recepten en testvoedingen voor DBPGVP met melk

Er zijn geen gevalideerde melkrecepten met voldoende hoge doses melkeiwit voor jonge kinderen. De provocatiekits bieden voorlopig een alternatief vanwege de hoge doses allergeen, het gebruiksgemak en de gratis verkrijgbaarheid. Nadeel is dat de productie plotseling kan ophouden en dat de kits niet zijn gevalideerd voor blinding. Voor oudere kinderen en volwassenen is het recept "melk in rijstmelk (of eventueel Neocate)" (11) het meest geschikt, met een totaalvolume van 400 à 500 ml met in totaal circa 4,4 g melkeiwit.

### Recepten en testvoedingen voor DBPGVP met ei

Het meest geschikte recept met hoogverhit ei is het recept voor kruidkoek met ei (12) met in totaal 0,6 kippenei (4,4 g kippenei-eiwit). Hiermee is de tolerantie voor hoogverhit ei getest en niet voor lager verhit ei, zoals gekookt ei of gepasteuriseerd ei (zoals in mayonaise). Deze moeten zo nodig apart worden getest. Testvoedingen op basis van deze receptuur met de hoogste validiteit en betrouwbaarheid hebben de voorkeur. Een nog hogere dosis kippenei-eiwit zou wenselijk zijn. Gevalideerde receptuur met gepasteuriseerd ei voor jongere kinderen, oudere kinderen en volwassenen ontbreekt.

### Recepten voor DBPGVP met pinda, hazelnoot en cashewnoot

De meest geschikte recepten met pinda en noten zijn de kruidkoekrecepten met pinda, hazelnoot en cashewnoot (12). Deze receptuur is geschikt voor kinderen vanaf circa 4 jaar oud. Testvoedingen op basis van deze receptuur met de hoogste validiteit en betrouwbaarheid hebben de voorkeur. Voor een pindaprovocatie bij jonge kinderen is het recept "pinda in Olvarit" het meest geschikt (12). Gevalideerde recepten voor overige noten ontbreken.

### Recepten voor DBPGVP met tarwe

Het meest geschikte recept met tarwe is gehakt met tarwe (12), maar dan wel met een grotere hoeveelheid totaal eiwit van circa 4 g tarwe-eiwit. Hierdoor is dit recept alleen geschikt voor oudere kinderen en volwassenen. Het recept op basis van gekookte tarwe van Scibilia et al. (16) zou geschikt kunnen zijn, maar het artikel geeft onvoldoende details om het recept te kunnen bereiden.

### Recepten voor DBPGVP met soja

Het meest geschikte recept bij verdenking op allergie voor sojamelk is het recept "sojamelk in halfvolle melk" (11), mits het volume wordt opgehoogd naar circa 500 ml. Hierdoor is dit recept alleen geschikt voor oudere kinderen en volwassenen. Bij mensen met soja-allergie op basis van kruissensibilisatie met Gly m 4, die uitsluitend reageren op sojamelk, maar andere sojaproducten, zoals sojameel en sojasaus goed tolereren, kan een OVP met sojameel worden uitgevoerd om tolerantie voor sojameel te onderzoeken.

### Recepten voor overige allergenen

Er is gebrek aan gevalideerde receptuur met hoogverhitte melk, gepasteuriseerd ei en rauw ei voor jonge en oudere kinderen, sesam, kiwi en rauwe noten voor OAS. De kruidkoek met noten (12) zou bij patiënten met OAS getest kunnen worden op bruikbaarheid. Ook een glutenvrije variant zou ontwikkeld kunnen worden. Op basis van het kruidkoekrecept zouden ook recepten voor overige noten ontwikkeld en gevalideerd kunnen worden. Verder is er behoefte aan receptuur met bijvoorbeeld pijnboompit, vis en schaal- en schelpdieren, vooral voor volwassenen.



### Validatie van blinding recepten voor DBPCVP

Adequaat geblindeerde receptuur heeft grotere validiteit dan niet-gevalideerde receptuur. Validatie door een professioneel panel is het meest valide. Door vrijwilligers gevalideerde receptuur is een goed alternatief.

### Randomisatie en verstrekking van receptuur bij DBPCVP

Een digitaal randomisatieprogramma biedt goede controle op juiste uitgifte en verstrekking van verum en placebo.

### Commercieel bereide en door de instelling bereide testvoeding voor DBPGVP

Bij voorkeur worden testvoedingen gebruikt op basis van gevalideerde receptuur met de hoogste validiteit en betrouwbaarheid. De kracht van gestandaardiseerde receptuur en productie in groten getale, kan de kans op fouten in de bereiding van het product, inclusief het eindgewicht, verminderen. Dit kan zowel in ervaren instellingskeukens als bij een onafhankelijk bedrijf plaatsvinden. Op het moment van uitkomen van deze richtlijn voldoen de kruidkoek met hoogverhit ei en met pinda, hazelnoot en cashewnoot aan de gestelde voorwaarden.

## **Samenvatting literatuur**

### *Receptuur open provocaties*

Er zijn alleen publicaties gevonden waarin eisen aan provocatiemateriaal voor OVP's werden gesteld voor vers fruit, zoals appels, voor het onderzoek naar orale allergie symptomen (2-4). OAS wordt voornamelijk veroorzaakt door PR10-eiwitten, zoals Bet v 1 in appel, en profilines, zoals Pru p 4 in pit- en steenvruchten. Omdat deze eiwitten zeer labiel zijn en bij snijden, raspn, schillen, verhitten en invriezen door oxidatie met zuurstof hun allergeniciteit verliezen, kunnen deze provocaties het best worden uitgevoerd met de volledige, intacte vruchten (3-5). In een oudere publicatie van Skamstrup et al. (6) werden de resultaten vergeleken van DBPGVP's met versgeperst appelsap, verse fijngemaakte appel en gevriesdroogd appelpoeder, alle bereid uit golden delicious. Versgeperst appelsap had een lage sensitiviteit en een hoog aantal placeboreacties, mogelijk door reacties op de ingrediënten in de matrix. De sensitiviteit van de vers verwerkte appel en het gevriesdroogde appelpoeder waren respectievelijk 0,74 en 0,60 in vergelijking met de OVP met de intacte appel. Ook in de studie van Bolhaar et al. (2) werden appels getest met een DBPGVP. In recentere studies (4) is OAS tegen appel getest met de hele appel met schil in een setting waarbij de patiënt was geblindeerd voor het type appel.

Voedselprovocaties met appels worden voor de klinische praktijk weinig toegepast omdat de diagnose OAS kan worden gesteld op de voedingsanamnese (7) en het sensibilisatieprofiel van de patiënt. Bij voedselprovocaties voor OAS moet gebruik worden gemaakt van verse en onverhitte soorten fruit en groente (8).

### *Receptuur DBPGVP*

Er zijn slechts twee studies gepubliceerd waarbij is gekeken of gebruik van verschillend provocatiemateriaal van invloed is op het aantal fout-negatieve uitkomsten en de kans op ernstiger reacties tijdens een provocatie. Grimshaw et al. (9) vonden bij 4 dubbelblinde pindaprovocaties dat een hoog vetgehalte in de testvoeding de resorptie van pinda vertraagt, wat, door het vertraagd optreden van symptomen, tot onnodig ernstige reacties kan leiden. Dit lijkt bij ei niet relevant; Libbers et al. (10) vergeleken de uitkomsten van DBPGVP's met kippenei

van verschillende testvoedingen die verschilden in vetgehalte. Dit gaf geen verschil in de doses waarop de kinderen reageerden, noch in de ernst van de reacties.

#### *Adequate blinding door sensorisch onderzoek*

Er is 1 studie gevonden die de methodiek van blinding heeft onderzocht (11) en er zijn 12 studies gevonden waarbij de blinding van het allergeen in de receptuur is getoetst met sensorisch onderzoek. In 3 studies is gebruik gemaakt van een professioneel sensorisch panel (11-13) en in 9 studies van panels bestaande uit vrijwilligers (14-21).

Vlieg-Boerstra et al. (11) toonden als eerste dat voor adequate blinding professionele testpanels nodig zijn. Hierbij wordt de blinding van het allergeen in de testvoeding door panelleden sensorisch getest met behulp van verschiltests. In de paarsgewijze vergelijking krijgen de panelleden tegelijkertijd een placebo- en een verummonster van het recept aangeboden. Aan hen wordt gevraagd het monster met het allergene voedingsmiddel te identificeren. Als de verumvoeding niet significant ( $p > 0.05$ ) vaker wordt geïdentificeerd dan de placebovoeding, is het recept gevalideerd op blinding (22). In de triangel- of driehoekstest krijgen de panelleden twee placebomonsters en één verummonster (of andersom) tegelijkertijd aangeboden. Aan hen wordt gevraagd het afwijkende monster te identificeren. Als de verumvoeding significant vaker wordt geïdentificeerd dan de placebovoeding, is het recept gevalideerd op blinding. In deze strengere verschiltest wordt op elk sensorisch verschil getest, bijvoorbeeld op kleur. Ook op verschillen die niet relevant hoeven te zijn voor de maskering van het allergeen.

#### *Professioneel en vrijwilligerspanel*

In 3 publicaties wordt gebruik gemaakt van professionele of speciaal geselecteerde panels bestaande uit volwassen panelleden (11-13). De panelleden zijn geselecteerd op basis van hun goede reuk- en smaakvermogen en het sensorisch onderzoek met de verschiltests vindt plaats in een sensorisch centrum. De panelleden mogen op de dag van de test geen parfum dragen of alcohol drinken en vlak voor de test mogen zij geen koffie drinken en niet roken (22). In andere studies is gebruik gemaakt van een vrijwilligerspanel van volwassen (14-19), kinderen en volwassen vrijwilligers (20) of alleen schoolkinderen (21).

Vlieg-Boerstra et al. (11) heeft laten zien dat sensorisch onderzoek door vrijwilligers minder goed is dan door een professioneel panel. Van de 27 recepten die waren gevalideerd door een vrijwilligerspanel, bleken slechts 17 te worden gevalideerd door een professioneel panel. Omdat voor voldoende power van sensorisch onderzoek grote, vaak onhaalbare aantallen panelleden nodig zijn, zijn optimale omstandigheden voor verhoging van de kwaliteit van het onderzoek des te belangrijker, zoals selectie van goede panelleden en gebruik van een sensorische testomgeving (11).

Nadelen van panels met kinderen, hoewel deze de doelgroep beter representeren dan volwassenen, kan zijn dat kinderen nog onvoldoende referentiekader hebben om bepaalde smaken aan toe te schrijven en niet altijd de concentratie kunnen opbrengen om de test uit te voeren. Voor voldoende power moeten grote aantallen kinderen worden gebruikt (12). Tenslotte is het aannemelijk dat kinderen niet bereid zijn om de zure en bitter smakende receptuur op basis van eiwithydrolysaten en vrije aminozuren te testen (12).

#### *Eisen aan bereiding en samenstelling van receptuur voor DBPGVP's*

De eisen die op basis van *expert opinion* worden gesteld, kunnen worden onderverdeeld in eisen die gesteld worden aan praktische aspecten, aan betrouwbaarheid en aan validiteit van de testvoeding.

Voor de praktische aspecten van de testvoeding voor DBPGVP's zijn in de literatuur de volgende eisen gevonden:

- De testvoeding moet acceptabel zijn van smaak (5, 11, 13, 23), geur, consistentie en uiterlijk (5, 13, 23). Voor een succesvolle test, waarbij de patiënten de testvoeding daadwerkelijk opeten of opdrienen, is dit vooral voor provocaties bij kinderen van belang;
- Voldoende allergeen in een acceptabel volume (5, 8, 11, 24);
- Afwezigheid van andere veelvoorkomende allergenen, zodat dit recept ook bij multipole voedselallergie toepasbaar is (8, 11);
- Gebruik van zo min mogelijk ingrediënten om (onbekende) matrixeffecten tot een minimum te beperken (8, 11);
- Voldoende variatie in receptuur om aan uiteenlopende voorkeuren, vooral bij kinderen van belang, tegemoet te komen (11, 12, 24);
- Bij betrouwbare testvoeding voor DBPGVP kan men denken aan testvoeding die qua samenstelling nauwkeurig en zo constant mogelijk is. In de literatuur worden weinig publicaties gevonden waarin eisen worden gesteld aan een betrouwbare testvoeding voor DBPGVP;
- Het allergene voedingsmiddel is goed gehomogeniseerd door de matrix. Controle op homogene verdeling kan plaatsvinden met behulp van immunoassays (13);
- Goede microbiologische kwaliteit en stabiliteit (13).

Bij de validiteit van de testvoeding gaat het erom dat de allergische reactie van de patiënt zo goed mogelijk wordt gereproduceerd. Of de recepten die gebruikt worden bij de DBPGVP valide zijn, kan dan ook alleen nagegaan worden aan de hand van het aantal fout-negatieve reacties. Dit is af te meten aan het aantal patiënten dat alsnog reageert na een negatieve testuitslag. Maar als iemand reageert na introductie, kan dat ook veroorzaakt worden door cofactoren die niet aanwezig waren tijdens de provocatie, maar wel in de thuissituatie, zoals gebruik van NSAID's, alcohol of inspanning. Als een recept regelmatig fout-negatieve reacties geeft, moet aan de validiteit van de testvoeding worden getwijfeld. Controle op fout-positieve resultaten is vrijwel niet mogelijk.

Ten aanzien van de validiteit van testvoeding voor DBPGVP's worden de volgende eisen gesteld in de literatuur:

- Het nut van adequate blinding van het allergene voedingsmiddel in de testvoeding om de provocatie daadwerkelijk dubbelblind te laten verlopen wordt onderkend in de literatuur. De consensusrichtlijnen over voedselprovocaties (8, 23, 24) adviseren om gebruik te maken van sensorisch onderzoek voor de validatie van de receptuur (24), vooral voor researchsettings (5);
- Verum en placebo moeten hiertoe identieke sensorische eigenschappen bevatten (1, 5, 8, 11-13, 23-25). Voor verwerking in niet-vloeibare testvoeding wordt het allergene voedingsmiddel fijngemalen, wat blinding en homogeniciteit bevordert. Bij onvoldoende maskering kunnen grovere ingrediënten worden toegevoegd, zoals havervlokken (13) of kokos (12), en sterke smaken en kleuren. Voor adequate blinding wordt de receptuur getest met sensorisch onderzoek;

- Gebruik van capsules moet worden vermeden, omdat hiermee eventuele reacties in de mond-keelholte worden gemist en veel patiënten, vooral kinderen, moeite hebben met het slikken van grote hoeveelheden capsules. In plaats van capsules wordt gebruik gemaakt van receptuur, waarin het allergeen onherkenbaar wordt gemaskeerd in een dragervoeding of matrix (5, 11, 23, 24);
- De testvoeding bevat voldoende allergeen voedingsmiddel om een reactie te kunnen uitlokken (5, 8, 11, 24). Hiermee worden fout-negatieve testresultaten voorkomen;
- De patiënt mag niet allergisch zijn voor een ander bestanddeel van de matrix. Controle hierop moet deel uitmaken van de routinebeoordeling in de kliniek (8, 11-13). De ingrediënten van provocatiemateriaal moeten goed zijn beschreven (24);
- Het vetgehalte van de testvoeding moet zo laag mogelijk zijn om vertraagde resorptie van pinda en daarmee onnodig ernstige reacties te voorkomen (9). De studie is echter maar uitgevoerd bij 5 proefpersonen en er zijn geen vergelijkbare studies gepubliceerd. Voor ei bleek een sterk verschillende vetgehalte in de receptuur niet relevant voor de testuitslag. (10);
- Het allergeen wordt gegeven in de vorm die overeenkomt met de mate van verhitting waarin het allergeen in de praktijk wordt geconsumeerd (8, 11, 12). Bij voorkeur worden voedingsmiddelen gegeven in de natuurlijke vorm, gevriesdroogd of in vloeibare vorm (1). Verhitting kan de allergeniciteit doen toe- of afnemen. De allergeniciteit van melk- en vooral kippeneiwit neemt af naarmate de verhitting hoger is;
- Bij provocaties die met hoogverhitte melk zijn uitgevoerd, de zogenaamde “baked milk challenges” met in de oven gebakken muffins, kan geen uitspraak worden gedaan over reacties op minder hoogverhitte vormen van melk, zoals gekookt, dagvers (gepasteuriseerd) en rauw. Dit heeft tevens consequenties voor het dieetadvies. Hetzelfde geldt voor provocaties die met hoogverhit ei zijn uitgevoerd, de zogenaamde “baked egg challenges” (26) met in de oven gebakken muffins en eventuele reacties op minder hoog verhitte vormen van ei, zoals hard of zacht gekookt, dagvers, gepasteuriseerd ei (mayonaise) en rauw ei (26). “Baked milk” en “baked egg challenges” worden sinds enige jaren vooral in onder meer de Verenigde Staten, Australië en Groot-Brittannië uitgevoerd, omdat gebruik van hoog verhitte melk en ei de tolerantieontwikkeling zou versnellen (26, 27). Bovendien wordt hiermee het dieet enigszins versoepeld. Gerandomiseerde studies ontbreken tot nu toe. In Nederland worden “baked milk”-provocaties nog nauwelijks toegepast. Een recept is op dit moment in ontwikkeling. De “baked egg” provocaties worden overwegend voor de diagnostiek toegepast, maar nog niet of nauwelijks met het oog op versnelde tolerantieontwikkeling;
- Voor noten geldt dat gebrande hazelnoot en amandel minder allergeen zijn dan in rauwe vorm. Dit geldt uitsluitend voor de PR-10-eiwitten in deze noten. Mensen met klachten van OAS kunnen in tegenstelling tot de rauwe, ongebrande soorten, gebrande hazelnooten en amandelen soms wel verdragen (28, 29). Dit geldt niet voor de mensen met systemische reacties op noten, omdat bij hen de reactie wordt veroorzaakt door de non specific lipid transfer proteins (nsLTPs) of storage proteins, die bekend staan om hun thermostabiliteit. Bij de keuze van de noten voor voedselprovocatie moet hiermee rekening worden gehouden;
- Van pinda is bekend dat de allergeniciteit toeneemt door roosteren (30). In Nederland worden vrijwel uitsluitend geroosterde pinda's verkocht. Pinda's in de dop zijn licht geroosterd;
- De allergeniciteit van de testvoeding is door de matrixeffecten zo min mogelijk toe- of afgenomen en niet verloren gegaan, waardoor fout-negatieve testresultaten zouden optreden (5, 8, 13, 23, 24). Een hoog vetgehalte remt de resorptie van pinda en kan leiden tot vertraagde en ongewenst ernstige reacties (9) (zie boven). Maillardreacties kunnen de allergeniciteit doen toenemen. Dit effect kan worden beperkt door

afdekken tijdens het bakproces (31). Er is echter nog veel niet bekend over de invloed van matrixeffecten op de allergeniciteit (31);

- Afwezigheid van kruisbesmetting met een ander allergeen of via de grondstoffen. Controle op afwezigheid van kruisbesmetting in de placebo kan plaatsvinden met sneltests (onder meer ELISA's) (13);
- Het allergene voedingsmiddel moet homogeen verdeeld zijn in de matrix (13);
- Uniformiteit in testmateriaal vergemakkelijkt de vergelijking van uitkomsten van provocaties tussen centra (13).

### Gepubliceerde en gevalideerde receptuur, getest met sensorisch onderzoek

Een overzicht van receptuur die met sensorisch onderzoek is getest op adequate blinding, is weergegeven in de bijlage. Niet sensorisch gevalideerde receptuur wordt niet in deze richtlijn besproken. Uit de bijlage blijkt dat in veel recepten een lage hoeveelheid allergeen voedingsmiddel is gemaskeerd. Een aantal verouderde Nederlandse recepten (11) bevat een lage totale dosis en de gebruikte zandkoekjes bevatten een hoog vetgehalte. Dit kan fout-negatieve resultaten geven.

#### *Melk- en sojarecepten*

Voor melkprovocaties bij jonge kinderen zijn geen gepubliceerde en voor blinding gevalideerde recepten beschikbaar met voldoende hoge doseringen koemelk- of sojaeiwit. Er zijn wel commercieel verkrijgbare provocatiekits verkrijgbaar voor jonge kinderen met voldoende hoge doses.

Voor oudere kinderen kan in de recepten "gepasteuriseerde melk in rijstmelk" en "sojamelk in melk of eventueel Neocate" (11) het totale volume worden opgehoogd naar 400 à 500 ml, zodat in totaal 125 ml melk of sojamelk wordt gegeven met 4,4 g melk- of soja-eiwit, waarmee de recepten een acceptabele hoeveelheid allergeen voedingsmiddel bevatten.

De sojareceptuur (19) bevat een hoeveelheid soja-eiwit die ruim boven een portie allergeen voedingsmiddel ligt. Uit het artikel wordt niet duidelijk door wie dit recept is gemaakt en of dit beschikbaar is voor derden.

#### *Eirecepten*

De kruidkoek met hoogverhit ei bevat een suboptimale hoeveelheid ei (4,4 g kippenei-eiwit, equivalent aan 0,6 ei voor de hele test). Met dit recept wordt de tolerantie voor hoogverhit ei getest en niet voor lager verhit ei, zoals gekookt ei en gepasteuriseerd ei (zoals in mayonaise). De tolerantie daarvoor moet apart worden getest. De thuisintroductie adviezen moeten hierop worden aangepast.

#### *Recepten met pinda, noten en lupine*

Alleen de kruidkoekreceptuur met hazelnoot, cashewnoot en pinda (12), de pinda-in-Olvaritreceptuur (12), de pinda-in-gehaktreceptuur (12) en de lupinereceptuur (17) bevatten een hoeveelheid allergeen eiwit die equivalent is aan een portie allergeen voedingsmiddel.

De kruidkoekrecepten (12) komen het meest tegemoet aan de eisen van praktische haalbaarheid, betrouwbaarheid en validiteit: goed gewaardeerd door kinderen, acceptabel volume voor kinderen vanaf circa 4 jaar, geschikt voor multipelle voedselallergieën (behalve tarwe in alle receptuur en soja in het placebo-eirecept), laag vetgehalte, gevalideerd door professioneel panel. De kruidkoek met hazelnoot en cashewnoot is mogelijk

niet geschikt voor diagnostiek van OAS vanwege verhitting in de oven, hoewel alleen de noten aan de buitenkant van de koek aan de lucht worden geroosterd en de noten binnen in de kruidkoek niet. Sommigen vinden dat de hoeveelheid koekkruiden in het recept OAS symptomen imiteert.

Het recept "pinda in Olvarit" (12) is geschikt voor jonge kinderen. Het recept "pinda in gehakt" is geschikt voor kinderen vanaf circa 4 jaar. Ook deze recepten voldoen aan de eisen.

#### *Eisen voor opslag, distributie, randomisatie en uitgifte van receptuur voor DBPGVP*

Over de eisen voor opslag, distributie, randomisatie en uitgifte van receptuur voor DBPGVP zijn geen publicaties gevonden.

## Zoeken en selecteren

#### *Literatuursearch naar recepten voor OVP*

Een OVP wordt uitgevoerd met het voedingsmiddel zelf. Om het acceptabeler te maken voor de patiënt, kan het voedingsmiddel eventueel worden verwerkt in een ander voedingsmiddel. Er is gezocht naar artikelen waarin de uitkomsten van de provocatie van een bewerkt of verwerkt allergeen worden vergeleken met de uitkomsten van een onbewerkt puur allergeen. Er is voor gekozen om, uitgaande van de artikelen die de werkgroep al bezit, in de referenties bij de artikelen (*snowballing*) te zoeken naar artikelen die gemist werden. Hetzelfde is gedaan met de referenties bij de richtlijnen. Verder is gezocht in relevante databases (Cochrane Library, Medline, Embase) en zijn uit de archieven van de werkgroepleden artikelen geselecteerd die aan de inclusiecriteria voldeden. Selectiecriteria waren de doelgroep en het onderwerp van de uitgangsvraag. Ook is gekeken of er al richtlijnen beschikbaar waren via [www.guideline.gov/](http://www.guideline.gov/), [www.nice.org.uk/](http://www.nice.org.uk/), [www.cbo.nl/thema/richtlijnen/](http://www.cbo.nl/thema/richtlijnen/), SUM search: <http://sumsearch.uthscsa.edu/> en [www.sign.ac.uk/](http://www.sign.ac.uk/). Er werden uiteindelijk 7 studies geïnccludeerd.

#### *Literatuursearch naar DBPGVP*

De DBPGVP is de gouden standaard en kan dus ook niet vergeleken worden met een andere referentietest (1). Naast de doelgroep en het onderwerp van de uitgangsvraag zijn de volgende selectiecriteria gebruikt:

- Artikelen en richtlijnen waarin de meningen van expert staan verwoord over de criteria waaraan de receptuur moet voldoen om de kans op een fout-negatieve uitkomst als gevolg van verlies aan allergeniciteit zo klein mogelijk te houden;
- Artikelen waarin de kans op een fout-negatieve uitkomst van de provocatie als gevolg van een te lage hoeveelheid allergeen in de laatste dosisstap wordt besproken;
- Artikelen waarin onderzocht wordt of de blinding valide is.

Er is gezocht in relevante databases (Cochrane Library, Medline, Embase) en zijn uit de archieven van de werkgroepleden artikelen geselecteerd die aan de inclusiecriteria voldeden. Ook is gekeken of er al richtlijnen beschikbaar waren via de eerder genoemde websites. Er werden uiteindelijk 15 studies geïnccludeerd.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2016

Laatst geautoriseerd : 01-01-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Niggemann B, Beyer K. Diagnosis of food allergy in children: towards a standardization of food challenge. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2007;45:399-404.
- 2 - Bolhaar ST, Weg WE van de, Ree R van, Gonzalez-Mancebo E, Zuidmeer L, Buijnzeel-Koomen CAFM, et al. In vivo assessment with prick-to-prick testing and double-blind, placebo-controlled food challenge of allergenicity of apple cultivars. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1080-6.
- 3 - Kootstra HS, Vlieg-Boerstra BJ, Dubois AEJ. Assessment of the reduced properties of the Santana apple. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:5225.
- 4 - Vlieg-Boerstra BJ, Weg WE van de, Heide S van der, Kerkhof M, Arens P, Heijerman-Pepelman G, et al. Identification of low allergenic apple cultivars using skin prick tests and oral food challenges. *Allergy* 2011;66:491-8.
- 5 - Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS, et al. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:S365-83.
- 6 - Skamstrup HK, Vestergaard H, Stahl SP, Sondergaard KM, Vieths S, Poulsen LK, et al. Double-blind, placebo-controlled food challenge with apple. *Allergy* 2001;2:109-17.
- 7 - Skypala IJ, Calderon MA, Leeds AR, Emery P, Till SJ, Durham SR. Development and validation of a structured questionnaire for the diagnosis of oral allergy syndrome in subjects with seasonal allergic rhinitis during the UK birch pollen season. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1001-11.
- 8 - Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008-25.
- 9 - Grimshaw KEC, King RM, Nordlee JA, Hefle SL, Warner JO, Hourihane JO. Presentation of allergen in different food preparations affects the nature of the allergic reaction a case series. *Clin Exp Allergy* 2013;33:1581-5.
- 10 - Libbers L, Flokstra-de Blok BM, Vlieg-Boerstra BJ, Heide S van der, Meulen GN van der, Kukler J, et al. No matrix effect in double-blind, placebo-controlled egg challenges in egg allergic children. *Clin Exp Allergy* 2013;43:1067-70.
- 11 - Vlieg-Boerstra BJ, Bijleveld MA, Heide S van der, Beusekamp BJ, Wolt-Plompen SAA, Kukler J, et al. Development and validation of challenge materials for double-blind, placebo-controlled food challenges in children. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:341-6.
- 12 - Vlieg-Boerstra BJ, Herpertz I, Pasker L, Heide S van der, Kukler J, Jansink C, et al. Validation of novel recipes for double-blind, placebo-controlled food challenges in children and adults. *Allergy* 2011;66:948-54.
- 13 - Cochrane SA, Salt LJ, Wantling E, Rogers A, Coutts J, Ballmer-Weber BK, et al. Development of a standardized low-dose double-blind placebo-controlled challenge vehicle for the EuroPrevall project. *Allergy* 2012;67:107-13.
- 14 - Vassilopoulou E, Douladiris N, Sakellariou A, Cortes SV, Sinaniotis A, Rivas MF, et al. Evaluation and standardization of different matrices used for double-blind placebo-controlled food challenges to fish. *J Hum Nutr Diet* 2012;42:544-9.
- 15 - Ronteltap A, Schaik J van, Wensing M, Rynja FJ, Knulst AC, Vries JH de. Sensory testing of recipes masking peanut or hazelnut for double-blind placebo controlled food challenges. *Allergy* 2004;59:457-60.
- 16 - Scibilia J, Pastorello EA, Zisa G, Ottolenghi A, Bindslev-Jensen C, Pravettoni V, et al. Wheat allergy: a double-blind, placebo-controlled study in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:433-9.
- 17 - Jong NW de, Maaren MS van, Vlieg-Boerstra BJ, Dubois AEJ, de Groot H, Gerth van Wijk R. Sensitization to lupin flour: Is it clinically relevant? *Clin Exp Allergy* 2010;40:1571-7.
- 18 - Odijk van J, Ahlstedt S, Bengtsson U, Borres MP, Hulthén L. Double-blind placebo-controlled challenges for peanut allergy the efficiency of blinding procedures and the allergenic activity of peanut availability in the recipes. *Allergy* 2005;60:602-5.
- 19 - Ballmer-Weber BK, Holzhauser T, Scibilia J, Mittag D, Zisa G, Ortolani C, et al. Clinical characteristics of soybean allergy in Europe: a double-blind, placebo-controlled food challenge study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1489-96.
- 20 - Devenney I, Norrman G, Oldaeus G, Stromberg L, Falth-Magnusson K, Devenney I, et al. A new model for low-dose food challenge in children with allergy to milk or egg. *Acta Paediatr* 2006;95:1133-9.
- 21 - Winberg A, Nordström L, Strinnholm Å, Nylander A, Jonsäll A, Rönmark E, et al. New validated recipes for double-

- blind placebo-controlled low-dose food challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:282-7.
- 22 - Meilgaard MC, Civile GV, Carr BT. *Sensory evaluation techniques*. 4e druk. Boca Raton: CRC Press, 2007.
- 23 - Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane JO, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004;59:690-7.
- 24 - Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1260-74.
- 25 - Asero R, Fernandez-Rivas M, Knulst AC, Bruijnzeel-Koomen CA, Asero R, Fernandez-Rivas M, et al. Double-blind, placebo-controlled food challenge in adults in everyday clinical practice: a reappraisal of their limitations and real indications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:379-85.
- 26 - Leonard SA, Sampson HA, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Godbold J, et al. Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:473-80.
- 27 - Kim JS, Nowak-Wegrzyn A, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Sampson HA. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:125-131.
- 28 - Hansen KS, Ballmer-Weber BK, Luttkopf D, Skov PS, Wuthrich B, Bindslev-Jensen C, et al. Roasted hazelnuts-allergenic activity evaluated by double-blind, placebo-controlled food challenge. *Allergy* 2003;58:132-8.
- 29 - Masthoff LJ, Hoff R, Verhoeckx KC, van Os-Medendorp H, Michelsen-Huisman A, Baumert JL, et al. A systematic review of the effect of thermal processing on the allergenicity of tree nuts. *Allergy* 2013;68:983-93.
- 30 - Maleki SJ, Chung SY, Champagne ET, Raufman JP. The effect of roasting on the allergenicity of peanut proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:763-8.
- 31 - McClain S, Bowman C, Fernández-Rivas M, Ladics GS, Ree R van. Allergic sensitization: food- and protein-related factors. *Clin Transl Allergy* 2014;4:11.
- 32 - Sprikkelman AB, Vlieg-Boerstra BJ, Hendriks T, Kneepkens CMF, Kuijpers T, Luning M, et al. *Richtlijn Diagnostiek van koemelkallergie bij kinderen in Nederland*. Utrecht: EBRO, 2012. <http://www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnenoverzicht.aspx>
- 33 - Dambacher WM, Kort EH de, Blom WM, Houben GF, Vries EH de. Double-blind placebo-controlled food challenges in children with alleged cow's milk allergy: prevention of unnecessary elimination diets and determination of eliciting doses. *Nutr J* 2013;12:22.
- 34 - Hospers IC, de Vries-Vrolijk K, Brand PLP. Dubbelblinde placebogecontroleerde koemelkprovocaties bij kinderen met vermeende koemelkallergie, in een algemeen ziekenhuis: diagnose verworpen bij twee derde van de kinderen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:1292-7.
- 35 - Noe D, Bartemucci L, Mariani N, Cantari D. Practical aspects of preparation of foods for double-blind, placebo-controlled food challenge. *Allergy* 1998;53(suppl 46):75-7.



# Het optimale provocatieschema

## Uitgangsvraag

- Wat is het optimale dosisaantal en de optimale dosisopbouw?
- Wat is de optimale hoogste dosis van een provocatie?
- Wat is het optimale tijdsinterval tussen twee opeenvolgende dosisstappen?

## Aanbeveling

### Aanbeveling 1

Aanbevolen wordt voor zowel open als dubbelblinde provocaties gebruik te maken van schema's bestaande uit 6 tot 8 stappen, waarbij de dosis allergeen semi-logaritmisch toeneemt. Als de hoeveelheid allergeen per dosis wordt uitgedrukt als milligram allergeen eiwit, dan kan de hoeveelheid allergeen eiwit per dosisstap voor elk allergeen voedingsmiddel gelijk zijn om tot een optimaal schema te komen voor al deze allergenen. De optimale semi-logaritmische reeks ziet er dan als volgt uit: 3 – 10- 30 – 100 – 300 – 1000 – 3000 mg allergeen eiwit.

### Aanbeveling 2

Aanbevolen wordt de laatste dosisstap van een provocatie gelijk te laten zijn aan een leeftijdsadequate portie.

### Aanbeveling 3

Aanbevolen wordt een tijdsinterval van ten minste een halfuur aan te houden tussen twee opeenvolgende doses.

### Rationale aanbeveling 1

Met schema's waarbij de dosesreeks opgebouwd wordt volgens deze aanbeveling is ruime ervaring opgedaan. Wanneer van deze schema's gebruik wordt gemaakt blijkt dat het aantal patiënten wat op de eerste en laatste dosisstap reageert niet te groot is en de percentages patiënten die op de tussenliggende doses reageren vergelijkbaar zijn en zeer ernstige reacties worden erg weinig gezien.

### Rationale aanbeveling 2

Door te eindigen met een leeftijdsadequate portie wordt de kans op een fout-negatieve uitkomst verkleind. Echter zelfs als geëindigd wordt met een leeftijdsadequate portie is een vals negatieve uitkomst niet uitgesloten omdat er meer factoren zijn dan de grootte van de laatste dosis die bepalend zijn voor het aantal vals negatieve uitkomsten zoals invloed van de matrix op de allergeniciteit, of aan- of afwezigheid van cofactoren of (eventueel) tolerantie inductie door de provocatieprocedure zelf. Een aantal van deze factoren zijn vaak niet te controleren omdat ze vaak niet bekend zijn zoals aan- of afwezigheid van cofactoren of omdat ze niet te vermijden zijn omdat bij een DBPGVP een allergeen nu eenmaal in een matrix moet worden ingebouwd om het allergeen te kunnen maskeren. Om een ernstige reactie thuis te voorkomen wordt daarom in sommige gevallen aanbevolen een negatieve provocatie te laten volgen door een klinische introductie.

Vlieg-Boerstra (20) publiceerde nieuwe, gevalideerde recepten met als laatste stap 3000 mg allergeen eiwit, wat een aanzienlijke hogere dosis is dan de hoogste dosis die gegeven is in de hier besproken studies van Blom (10) en Eller (9) en in de studies waarin gekeken is naar het optreden van fout-negatieve uitkomsten. Hoewel er nog

niet voldoende provocaties zijn gedaan met deze recepten om een uitspraak te doen over de kans op een fout-negatieve uitkomst, kan worden verwacht dat deze lager uitpakt.

Als men altijd zou willen eindigen met 3000 mg (cumulatief ca. 4400 mg eiwit) allergeen eiwit in de laatste stap conform aanbeveling 23 dan is dit niet altijd haalbaar voor DBPGVP's met alle allergenen of leidt dit voor sommige allergenen tot een portie die aanzienlijke groter is of kleiner is dan een leeftijdsadequate portie.

- Voor OVP's en DBPGVP's met pinda's, soja, noten, zaden, pitten, tarwe, (circa 10-20 g eiwit per 100 g voedingsmiddel) en voor melk en sojamelk (circa 3,5 g eiwit per 100 ml) leidt het volgen van dit advies tot acceptabele hoeveelheden per dosisstap en komt de laatste stap met 3000 mg allergeen eiwit ongeveer overeen met een leeftijdsadequate portie.
- Voor ei (circa 14 g eiwit per 100 g voedingsmiddel) is de ideale totale aanbevolen hoeveelheid 7000 mg (overeenkomend met circa 1 ei), maar dit is vooralsnog alleen haalbaar in een open provocatie.
- Voor relatief eiwitrijke allergenen als vis, schaal- en schelpdieren en vlees (alle rond 20 g eiwit per 100 g voedingsmiddel) leidt dit advies tot een hoeveelheid in de laatste stap die lager is dan een leeftijdsadequate portie. Geadviseerd wordt te eindigen met ca. 100 gram vlees, vis, of schaaldieren.
- Voor relatief eiwitarme allergenen zoals een aantal groenten en fruit leidt dit tot een te grote laatste dosis. Geadviseerd wordt te eindigen met 1 stuk fruit of één eetlepel groente.
- De laatste doses zoals hierboven aangegeven kunnen eventueel naar beneden worden aangepast als de laatste doses groter zijn dan adequaat voor de leeftijd van het kind.

### Rationale aanbeveling 3

Als men een schema met tijdsintervallen van een halfuur gebruikt, kan de drempeldosis waarop de patiënt reageert soms een relatieve overschatting zijn van de echte drempeldosis. In de praktijk maakt het voor de te geven adviezen echter niet uit of de feitelijke drempeldosis een stap lager ligt dan de dosis waarop de patiënt reageert. In beide gevallen moet de patiënt het allergeen in dezelfde mate vermijden.

Theoretisch kan een te kort interval de kans op een ernstige reactie verhogen, omdat de patiënt dan op een cumulatieve dosis reageert. Uit de gepubliceerde studies bleek echter geen verschil tussen de ernst van reageren bij schema's met korte en langere tijdsintervallen.

Omdat schema's met tijdsintervallen langer dan een halfuur geen consequenties hebben voor het vervolgbeleid en niet veiliger zijn, wordt tussen twee opeenvolgende stappen een interval van een halfuur geadviseerd. De provocaties blijven zo in een dagdeel uitvoerbaar, zodat dure opnames met lange observatieperioden worden voorkomen.

## Overwegingen

### 1 Kwaliteit van bewijs

Er zijn een aantal RCT's en enkele niet-gecontroleerde studies geselecteerd, waarvan de kwaliteit van bewijs niet is bepaald.

### 2. Balans van voordelen en nadelen

Een provocatieschema met te weinig stappen en te korte intervallen kan leiden tot een groter risico op anafylaxie tijdens de provocatie en tot een groter percentage fout-negatieve uitkomsten. Een provocatieschema waarbij de kans op anafylactische reacties en fout-negatieve uitkomsten zo gering mogelijk is, en dat nog in een dagdeel uitvoerbaar is, is optimaal.

### 3. Patiëntperspectief en perspectief van de professional

#### Middelenbeslag en haalbaarheid

Voor het vaststellen of een patiënt allergisch is voor voeding, is vaak een provocatie nodig. Omdat er veel patiënten zijn met mogelijke allergie en omdat niet elk allergeen in elk ziekenhuis geprovoceerd kan worden, worden er in sommige ziekenhuizen veel provocaties gedaan. Het is in het belang van arts en patiënt dat een dergelijk provocatie in een dagdeel kan plaatsvinden. Provocaties die langer dan een dag duren, vereisen opname van de patiënt en kunnen leiden tot reacties buiten kantoortijd, wat extra kosten en risico's met zich mee brengt.

#### Inleiding

Op dit moment worden in verschillende ziekenhuizen op historische gronden verschillende provocatieschema's gebruikt. Mede hierdoor zijn de provocaties (inter)nationaal niet goed vergelijkbaar en vaak suboptimaal. Het type schema's dat hier besproken wordt, is ontworpen met als doel onderzoek te doen naar acute allergische reacties. Deze schema's zijn minder geschikt om de relatie tussen inname van voeding en geïsoleerd eczeem te onderzoeken of om een relatie aan te tonen tussen inname en klachten die meer dan 2 uur na inname optreden. Ze kunnen wel gebruikt worden als de observatietijd verlengd wordt tot liefst 24 uur. Wanneer in zeldzame gevallen de verdenking bestaat dat eczeem door een voedingsmiddel wordt veroorzaakt zonder dat er acute reacties ontstaan, dan wordt geadviseerd een ander provocatieschema te gebruiken, waarbij het allergeen gedurende enkele dagen placebogecontroleerd wordt gegeten. De schema's zijn ook niet geschikt om vast te stellen wat de laagste dosis is van een allergeen waarop de patiënt nog reageert. Voor het vaststellen van deze zogenaamde *lowest observed adverse effect levels* (LOAEL) zijn andere schema's nodig.

#### *Eisen gesteld aan provocatie*

Het optimale voedselprovocatieschema voldoet aan een aantal eisen:

1. De provocatie is uitvoerbaar in een dagdeel;
2. De kans op anafylaxie tijdens een provocatie is zo klein mogelijk en de kans op anafylactische shock of overlijden is afwezig;
3. Er is geen risico op acuut ernstig reageren op introductie na een negatieve provocatie.

Ad 1: Een kort schema telt minder stappen en kortere tijdsintervallen. Een kort schema maakt dat de provocatie nog uitvoerbaar is in een dagdeel. Zo blijft er nog voldoende tijd over voor observatie, zodat de patiënt ook na een reactie zonder klachten naar huis kan gaan, en kan opname voor observatie vermeden worden vermeden.

Ad 2: een anafylactische reactie leidt tot langere opname op een afdeling en bij shock tot een opname op de IC, wat een sterk negatieve invloed heeft op de kwaliteit van leven van de patiënt. Een provocatieschema waarbij frequent ernstige allergische reacties optreden, is als diagnostische test dan ook niet acceptabel, zelfs al is deze provocatie de meest betrouwbare test voor het aantonen van voedselallergie.

Ad 3: Na een negatief verlopen provocatie instrueert de arts de patiënt om het voedingsmiddel te (her)introduceren. Het is dan niet acceptabel dat de patiënt thuis alsnog kans loopt op een acute ernstige reactie. Een milde of late reactie thuis is na een negatieve provocatie misschien niet altijd te vermijden; er bestaat altijd een kans op een fout-negatieve test. Oorzaken van een fout-negatieve test zijn:

- Het ontbreken van noodzakelijke cofactoren tijdens de provocatie, zoals infectie, inspanning, alcohol, NSAID-gebruik (1). Bij voedselafhankelijke inspannings-geïnduceerde anafylaxie (food-dependent exercise-induced anaphylaxis, FDEIA) is inspanning een noodzakelijke factor. Bij verdenking op FEDAI moet de voedselinname dan ook altijd worden gevolgd door inspanning (2);
- De progressieve dosering tijdens de provocatie kan mogelijk tijdelijke tolerantie veroorzaken (3);
- Bij een DBPGVP kan door verwerking in een matrix (4) en bewerkingsprocessen als verhitten (5) maken dat het allergeen deels of volledig zijn allergeniciteit verliest, wat een schijnbaar negatieve uitkomst veroorzaakt. Wanneer bij de DBPGVP gevalideerde recepten worden gebruikt, dan is vastgesteld dat de invloed van matrix en verwerking minimaal is (6) en mag men ervan uitgaan dat er bij het geadviseerde beleid geen kans is op een acute ernstige reactie.

### *Optimaal provocatieschema*

De eis dat een provocatie zo kort mogelijk moet duren, zonder dat te korte tijdsintervallen ertoe leiden dat er eigenlijk sprake is van de inname van één cumulatieve dosis, en de eis dat de kans op anafylaxie tijdens provocatie zo klein mogelijk moet zijn, zijn tegenstrijdig. Elk schema is dan ook een compromis, gebaseerd op de optimale balans tussen veiligheid en uitvoerbaarheid.

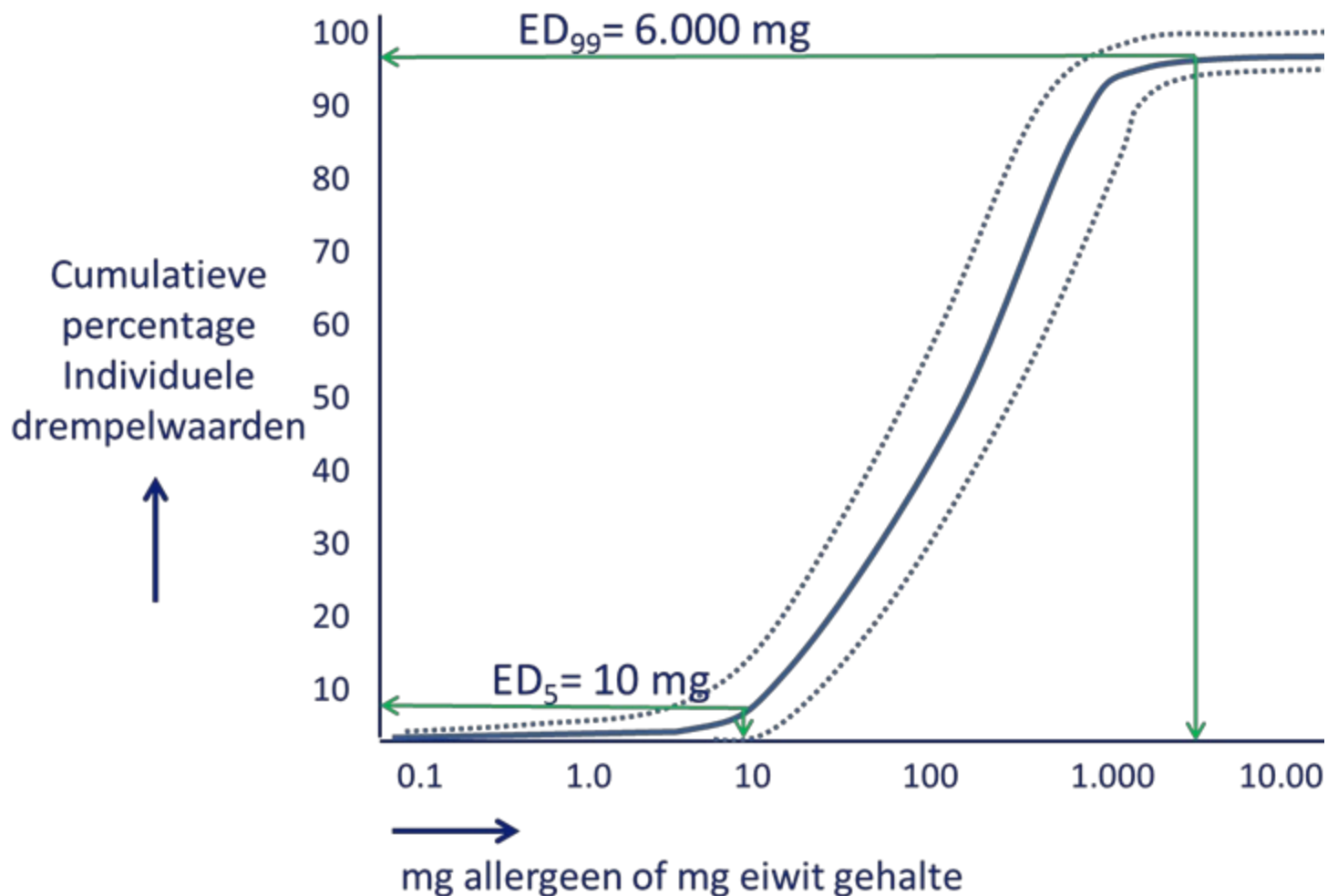
Het schema waarbij de balans tussen uitvoerbaarheid en veiligheid optimaal is, voldoet aan de volgende theoretische eisen wat betreft laagste dosis, dosisinterval, hoogste dosis en tijdsinterval (zie ook figuur 1):

- Op theoretische gronden valt te verwachten dat als het relatieve dosisverschil tussen twee achtereenvolgende stappen groter wordt, de kans op een heftiger reactie ook groter wordt. Een allergische patiënt die op de ene dosis nog net niet reageert en op de volgende wel is dan immers blootgesteld aan een veel hogere dosis dan nodig is om een allergie aan te tonen. Om dan de kans op anafylaxie tijdens provocatie zo klein mogelijk te maken, mag het relatieve verschil tussen twee opeenvolgende dosistappen niet te groot zijn. Omdat in de praktijk het dosisverschil tussen de laagste en hoogste dosis waarop iemand nog kan reageren, echter erg groot blijkt, is het aantal dosisstappen bij verdubbeling van elke dosis zo groot, dat een provocatie niet meer in een werkdag gedaan kan worden. In de praktijk worden schema's gebruikt waarbij de dosisopbouw sneller plaatsvindt. Om na te kunnen gaan of deze schema's in theorie veilig kunnen zijn, kan gekeken worden naar het extra percentage patiënten wat tussen opeenvolgende dosistappen reageert. Als het extra percentage wat reageert tussen opeenvolgende dosistappen vergelijkbaar is en niet al te hoog dan kan daar uit afgeleid worden dat patiënten niet onnodig aan een te hoge doses worden blootgesteld;
- De laagste dosis moet net onder of in ieder geval in de buurt van de laagste dosis liggen waarop een

patiënt nog net met objectieve klachten kan reageren. Als het percentage patiënten dat al op de eerste dosis reageert, hoog is, dan is de kans op een anafylactische reactie op deze eerste stap theoretisch ook verhoogd;

- De hoogste dosis is gelijk aan de portie die men in het dagelijkse leven ook in een keer inneemt (leeftijdadequate portie). Het percentage wat op deze hoogste dosis reageert, moet zo laag mogelijk zijn: naarmate dat percentage hoger wordt, wordt het risico ook groter dat er allergische patiënten zijn die niet reageren tijdens de provocatie omdat de laatste dosisstap voor hen te laag is (aantal fout negatieven);
- De dosisintervallen zijn lang genoeg om een type I-allergische reactie te detecteren, maar niet zo kort dat er feitelijk sprake is van een cumulatieve dosis.

Als men al de hierboven genoemde voorwaarden toepast op een schema met 8 stappen, dan zou het optimale schema er zo uit kunnen zien: tussen 2 opeenvolgende stappen reageert steeds ongeveer 14% van de allergische patiënten en na de laatste stap nog 2%. Daarmee zou de respons 100% zijn.



**Figuur 1. Cumulatieve verdeling (%) van de drempelwaarden (eliciting doses, ED) van allergenen met 95%-betrouwbaarheidsinterval. Als men de dosis uitdrukt in mg eiwit per 100 g allergeen en die van melk in ml, vallen de curves van de allergenen melk, ei, pinda en hazelnoot samen.**

## Conclusies

### Optimale dosisreeks

Schema's die bestaan uit 6 tot 8 stappen en waarbij de dosis semi-logaritmisch toeneemt, voldoen aan de eisen gesteld aan het optimale schema. Ten eerste is de provocatie met een dergelijk schema inclusief observatietijd na de laatste stap uitvoerbaar in een dagdeel, ten tweede is het risico op een anafylactische shock verwaarloosbaar en overlijden er geen patiënten door een ernstige reactie.

### Hoeveelheid laatste dosisstap

Of de laatste stap voldoende is om een acute reacties in de thuissituatie te voorkomen, is niet onderzocht. De ervaring geeft aan dat de kans op een acute allergische reactie thuis bij provocatie met deze schema's gering is, maar niet geheel valt uit te sluiten.

### Tijdsinterval tussen twee opeenvolgende stappen

Wanneer het gebruikelijke tijdsinterval van een halfuur tussen twee opeenvolgende doses stappen wordt aangehouden, kan de gevonden drempelwaarde voor de patiënt te hoog zijn. Voor het betrouwbaar vaststellen van de drempel is minimaal een tijdsinterval van een uur of langer nodig.

## Samenvatting literatuur

### 1. Wat is het optimale aantal stappen en wat is de optimale dosisverdeling over deze stappen?

Er werden 2 studies gevonden waarin van een aantal veelvoorkomende allergenen, waarmee een groot aantal DBPGVP's zijn uitgevoerd, de dosisresponscurve werd getoond.

In de studie van Blom, gepubliceerd in 2013 (7), werden 135 DBPGVP's met pinda, 93 met koemelk, 53 met kippenei, 28 met hazelnoot, 10 met soja en 31 met walnoot geanalyseerd. Alle patiënten waren tussen 2 en 18 jaar oud. Voor deze 7 allergenen werden de doses bepaald waarbij 5% van de patiënten met objectieve en subjectieve klachten reageerde. Het aantal patiënten dat per dosisstap reageert, werd per allergeen weergegeven in een tabel. Met uitzondering van soja en walnoot, waarbij het aantal provocaties te laag was, werden de dosis-responscurves bepaald. In de studie van Eller (8) werden de data geanalyseerd van 405 provocaties met hazelnoot, melk, pinda en ei die eindigden met objectieve klachten. 48% van de patiënten was jonger dan 4 jaar, 90% jonger dan 15 jaar. Per allergeen werden de doses waarbij 5 en 10% van de patiënten reageerden, weergegeven in een tabel. Ook werden dosis-responscurves bepaald.

Zowel de studie van Blom (7) als van Eller (8) was bedoeld om de laagste drempelwaarden voor een aantal allergenen te bepalen. Omdat in beide studies cumulatieve dosis-responscurves zijn weergegeven, zijn ze geschikt om de hier gestelde vraag te beantwoorden.

Ballmer-Weber (9) analyseerde de in het kader van Europrevall verrichte DBPGVP's en bepaalde de doses waarop 10% van de allergische populatie reageerde (ED<sub>10</sub>) op pinda, hazelnoot, selderij, vis en garnaal.

### 2. Hoeveel moet de hoogste dosis minimaal zijn?

Er zijn 3 studies gevonden waarin nagegaan is wat de kans is op een fout-negatieve uitkomst.

In de studie van Caffarelli (10) ondergingen 242 kinderen 370 DBPGVP's of OVP's. Nagegaan is hoeveel kinderen na een negatieve uitkomst van de provocatie tijdens (her)introductie reageerden.

In een op het EAACI-congres in 2012 gepresenteerde poster (11) werd het aantal fout-negatieve uitkomsten van DBPGVP's getoond, waarbij was gezocht naar risicofactoren voor een fout-negatieve uitkomst tijdens introductie. Kinderen met een fout-negatieve uitkomst werden vergeleken met kinderen met een echt negatieve uitkomst (introductie thuis zonder klachten).

In de studie van Niggemann (5) werd bij 490 negatieve provocaties, waarvan 151 DBPGVP's met melk (n = 109), ei (n = 166), tarwe (n = 35), soja (n = 20) en hazelnoot (n = 57) nagegaan hoe vaak er een reactie optrad als de dag na de provocatie een cumulatieve dosis (doses 1 tot en met 7 bij elkaar opgeteld) werd gegeven. Alle kinderen hadden eczeem en waren gesensibiliseerd voor het betreffende allergeen. De doses die in de laatste provocatiestap waren gegeven, waren voor koemelk 100 ml (4,8 g eiwit), voor kippenei 38 g (4,9 g eiwit), voor pinda 12 g (3,1 g eiwit), voor hazelnoot 25 g (3 g eiwit), voor tarwe 3,5 g (2,9 g eiwit), voor soja 100 ml (4,2 g eiwit).

In een vijftal studies (3, 12-15) werd gekeken naar oorzaken van falen van introductie na een negatieve provocatie. Een van de oorzaken is reacties tijdens de introductie. Omdat de vermelde percentages patiënten die klachten kregen tijdens introductie verkregen zijn met enquêtes of interviews achteraf en er veel andere oorzaken kunnen zijn waarom voedsel na een negatieve test niet werd geïntroduceerd, zijn deze uitkomsten niet representatief voor het werkelijke aantal fout-negatieve uitkomsten.

### 3. Wat is het optimale tijdsinterval tussen 2 opeenvolgende dosisstappen?

Er werden 2 studies gevonden waarbij gekeken werd of een door de patiënt gerapporteerd langer tijdsinterval tussen inname en optreden van klachten of een langer tijdsinterval tussen twee dosisstappen tijdens de provocatie van invloed kon zijn op de drempel waarbij de patiënt reageerde.

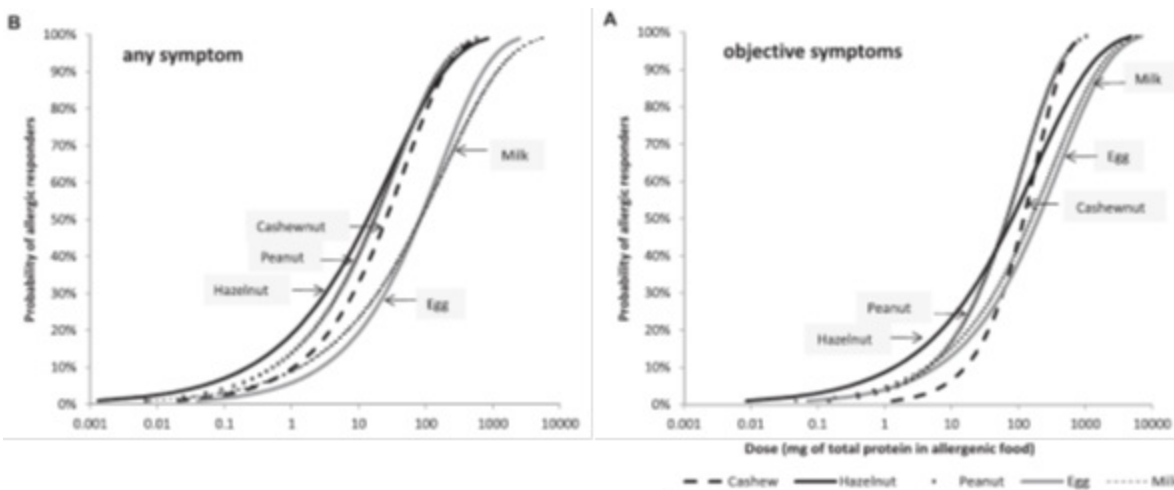
In de studie van Pettersson (16) werden alle 232 patiënten tussen 0,7 en 17,8 jaar (mediaan 5,8 jaar) die tussen 2002 en 2011 in het UMCG positief verlopen provocaties hadden ondergaan met melk (27,2%), ei (11,6%), pinda (34,1%), cashewnoot (17,2%) of hazelnoot (9,9%), verdeeld in twee groepen op basis van de snelheid waarmee de patiënt klachten kreeg. 195 patiënten reageerden binnen 30 minuten, 37 na meer dan 30 minuten. De uitlokkende doses (ED) en cumulatieve doses (CD) van de 2 groepen werden vergeleken met de ernst waarmee ze reageerden tijdens de provocatie. Verwacht werd dat patiënten die na meer dan 30 minuten reageerden, dat deden op de cumulatieve dosis, en ook ernstiger klachten hadden dan patiënten die binnen 30 minuten reageerden.

In de studie van Blumchen (17) tenslotte werden bij 63 patiënten drempelwaarden voor pinda bepaald met provocaties met tijdsintervallen van 2 uur. Dit werd gedaan om meer aan te sluiten bij de praktijk, waarin klachten vaak pas na 30 minuten optreden. De provocatie duurde in totaal 14 uur, verdeeld over 2 dagen.

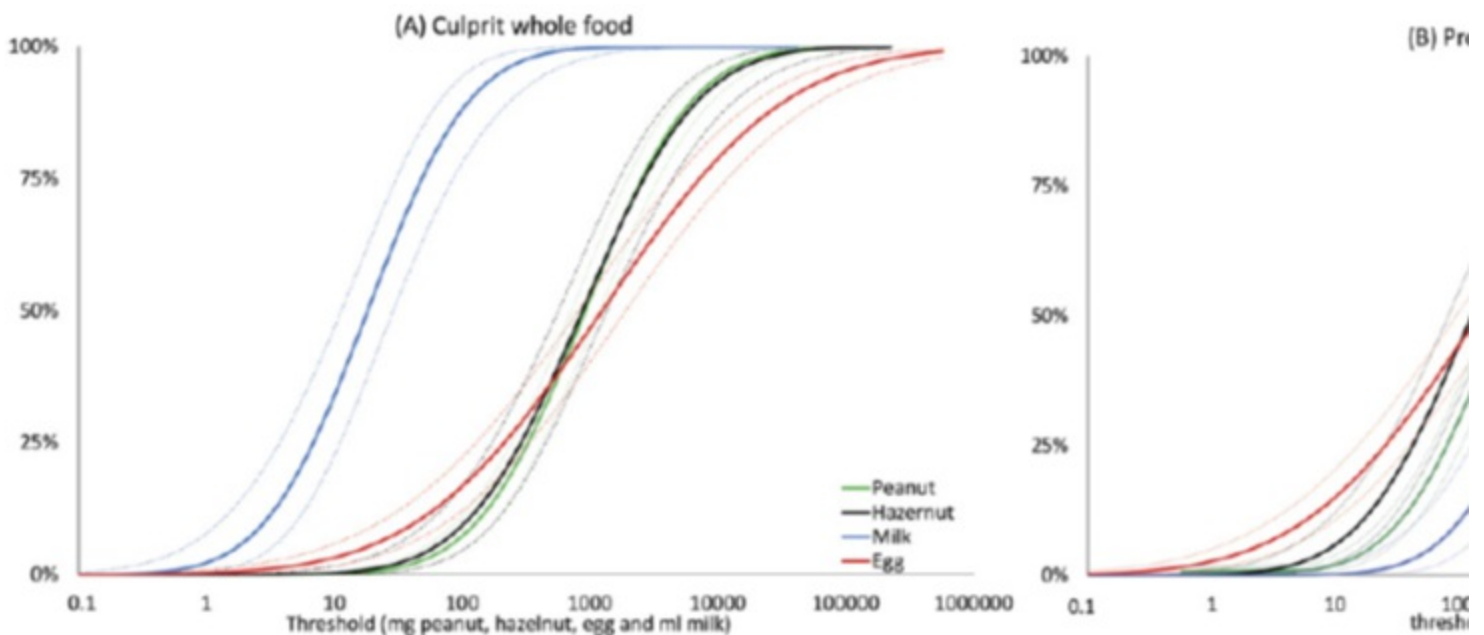
## Resultaten

### 1. Wat zijn optimale dosisintervallen en wat is het optimale aantal stappen?

In de Europrevallstudie van Ballmer-Weber (9) werden de volgende ED<sub>10</sub> gevonden: pinda 2,8 mg eiwit, hazelnoot 8,5 mg eiwit, selderij 1,6 mg eiwit, vis 27,3 mg eiwit, garnaal 2504 mg eiwit. Hieronder zijn de dosis respons curves weer gegeven van de studies van Blom (7) (figuur 2) en Eller (8) (figuur 3). In de studie van Blom is gebruik gemaakt van recepten die voor een deel ook in Nederland gebruikt worden, met relatief lage einddosis. In deze studie is ook nog gekeken naar de invloed van verschillende stopcriteria – stoppen bij subjectieve (figuur 2A) of objectieve klachten (figuur 2B) – op de cumulatieve percentages. In figuur 3 wordt op de x-as de hoeveelheid voeding in mg eiwit van het voedingsmiddel weergegeven.



**Figuur 2.** Waarschijnlijkheidsverdeling van drempelwaarden voor pinda, hazelnoot, cashew, koemelk en kippenei uitgedrukt in mg eiwit van het allergeen. Drempelwaarden zijn weergegeven voor stoppen bij subjectieve klachten (A) en bij objectieve klachten (B).



**Figuur 3.** Cumulatieve verdeling van objectieve drempelwaarden van pinda, hazelnoot, ei en melk, met 95%-betrouwbaarheidsinterval. Drempelwaarden zijn uitgedrukt in mg voeding (A) en in mg eiwitgehalte per allergeen (B).



Uit de studies kan het volgende worden opgemaakt:

- Het percentage patiënten dat na elke volgende dosisstap reageert, is tussen de verschillende dosisstappen redelijk vergelijkbaar;
- De dosis waarop 5% van de patiënten reageert (ED5) ligt redelijk in de buurt van de eerste dosis. In de studie van Eller (8) bleek de ED5 van melk met 19% duidelijk te hoog. Daarop is de 1e dosisstap (aanvankelijk 5 ml koemelk) verlaagd;
- Bij Blom (7) had geen enkele patiënt een anafylactische reactie. Bij Eller (8) hadden enkelen een graad 4-reactie; geen van de patiënten had een graad 5-reactie volgens Sampson (18);
- De ED100 is een berekend getal. De hoogste dosis waarop een patiënt nog kan reageren, is voor geen enkel allergeen bekend;
- Als men de dosisstappen uitdrukt in hoeveelheid allergeen eiwit, blijken de cumulatieve dosis-responscurves voor de verschillende allergenen over elkaar te liggen (zie figuur 2B). Dit maakt het mogelijk om voor alle allergenen voor elke stap een eiwit equivalente dosis te formuleren waarbij het extra percentage patiënten dat reageert steeds vergelijkbaar is. De dosisreeksen in de studies van Eller en Blom zijn semi-logaritmisch met als dosisstappen 3 – 10- 30 – 100 – 300 – 1000 – 3000 mg allergeen eiwit. Deze dosisreeks wordt ook door de PRACTALL-werkgroep aanbevolen (19).

-

## 2. Hoeveel moet de laatste dosis minimaal zijn?

In de studie van Caffarelli (10) reageerden vijf van de 193 kinderen (3%) (4 tussen 1 en 2 jaar oud, één 11 jaar) met negatieve uitkomst van DBPGVP of OVP tijdens de introductie een dag na de provocatie. Een kind kreeg urticaria en 1 urticaria met angio-oedeem op koemelk, 1 kind kreeg urticaria en 1 urticaria met angio-oedeem en 1 kind urticaria met rhinitis en conjunctivitis op kippenei. De doses waarop de kinderen thuis reageerden, was niet hoger dan de dosis gegeven in de laatste stap van de provocatie en de voeding die thuis werd gegeven was op dezelfde manier bewerkt als de voeding tijdens de provocatie.

In Bloms studie (7) introduceerden 387 (87,4%) van 443 kinderen de voeding thuis na een negatieve provocatie. Bij 74 kinderen (19,1%) traden klachten op. De 4 belangrijkste risicofactoren voor een fout-negatieve uitkomst bleken astma, eczeem in het eerste levensjaar of urticaria in de anamnese, een hoog sIgE en oudere leeftijd. Ernst en aard van de klachten tijdens introductie zijn niet vermeld.

In de studie van Niggemann (3) reageerden 38 kinderen (13%) die een dag eerder niet tijdens de provocatie reageerden, de volgende dag op een cumulatieve dosis. 26 reageerden met urticaria en/of angio-oedeem, 12 met maagpijn, misselijkheid roodheid of toename van het eczeem, of met urticaria bij contact met de voeding op de huid. De reacties waren gelijkelijk verdeeld over de verschillende allergenen. De conclusie was dat een aanzienlijk deel van de kinderen het risico loopt op een forse reactie thuis tijdens introductie en dat dit kan worden voorkomen als de volgende dag nog eenmaal een cumulatieve dosis wordt gegeven in het ziekenhuis. Als mogelijke verklaring voor deze fout-negatieve uitkomsten werd genoemd dat tijdens de provocatie een tijdelijke periode van tolerantie werd bereikt.

## 3. Wat is het optimale tijdsinterval tussen 2 opeenvolgende dosisstappen?

Pettersson (16) vond bij de patiënten die na meer dan 30 minuten reageerden, een mediane ED van 1,60 en een

CD van 2,15; bij de patiënten die binnen 30 minuten reageerden, was dat respectievelijk 0,48 ( $p = 0,004$ ) en 0,64 ( $p = 0,005$ ). Dit verschil suggereert dat de eerste groep reageerde op de cumulatieve dosis van de DBPGVP. De patiënten die laat reageerden, hadden geen ernstiger klachten dan de patiënten die vroeg reageerden.

Bij Blumchen (17) bleken 45 van de 63 patiënten (71%) pas na 30 minuten of later objectieve klachten te krijgen. 8 van de 15 patiënten met een graad 4-reactie reageerden tussen 55 en 110 minuten na inname van de laatste pindadosis. Dit geeft aan dat ED's bepaald met intervallen van 2 uur meer valide zijn dan die bepaald met intervallen van 30 minuten.

## Zoeken en selecteren

*Wat is het optimale aantal stappen en wat is de optimale dosisverdeling over deze stappen?*

Van een aantal allergenen is onderzocht wat de laagste dosis is waarop een patiënt nog kan reageren, het LOAEL. Deze waarde is van belang voor labeling, maar niet zozeer voor provocatie. Het is geen probleem dat op de eerste stap al patiënten reageren, als dit percentage maar niet te groot wordt; als te veel patiënten reageren op de eerste stap, kan de kans op een ernstige reactie daarbij toenemen. De literatuur waarin LOAEL's zijn bepaald, wordt hier dan ook niet besproken.

Er bestaan geen studies waarin verschillende schema's prospectief zijn vergeleken wat betreft veiligheid en betrouwbaarheid. Als alternatief is daarom gezocht naar studies waarin de toegepaste provocatieschema's bij een groot aantal patiënten retrospectief werden geanalyseerd. Meer specifiek is gekeken naar studies waarin een dosisresponscurve is gepubliceerd. Uit de dosisresponscurve kan worden opgemaakt wat het percentage patiënten is dat op de laagste dosisstap en op de vervolgdoses reageert. Daarbij is ook gekeken naar hoe frequent er tijdens provocaties met deze schema's ernstige reacties zijn opgetreden.

*Hoe hoog moet de hoogste dosis minimaal zijn?*

Een provocatie is pas acceptabel als een patiënt na een negatieve uitkomst niet acuut ernstig reageert. Een belangrijke oorzaak van fout-negatieve uitkomsten is een te lage dosis in de laatste stap. Omdat niet bekend is wat de hoogste dosis is waarop een patiënt nog kan reageren, is ook niet bekend hoe hoog deze dosis zou moeten zijn. Als de laatste dosisstap gelijk is aan een leeftijdadequate portie, kan men ervan uitgaan dat de laatste dosis afdoende is. Het lukt echter niet altijd een dergelijke grote hoeveelheid allergeen voor een DBPGVP te maskeren in een portie die nog gemakkelijk door een patiënt in één stap kan worden gegeten, en nog veel minder als de patiënt een kind is.

Zelfs als geëindigd wordt met een dagelijkse hoeveelheid, is er vanwege de genoemde redenen echter nog een kans op fout-negatieve uitkomsten. Het is niet te achterhalen wat de oorzaak is van fout-negatieve uitkomsten in gepubliceerde studies; alleen als de laatste doses te laag lijkt, kan men vermoeden dat dat de belangrijkste oorzaak is. Milde allergische klachten thuis tijdens introductie zijn waarschijnlijk dan ook nooit helemaal te vermijden.

Gezocht is naar studies waarin gekeken is naar de kans op reageren na een negatieve uitkomst van de provocatie en naar de laatste dosisstap.

### *Wat is het optimale tijdsinterval tussen 2 opeenvolgende dosisstappen?*

Bijna alle gebruikte voedselprovocatieschema's gaan uit van een tijdsinterval van 20 tot 30 minuten tussen twee opeenvolgende stappen, hoewel in de praktijk blijkt dat patiënten nog tot wel 2 uur na inname kunnen reageren. Er bestaat dan ook de kans dat bij gebruik van tijdsintervallen van een halfuur de gevonden drempelwaarden te hoog zijn, omdat de volgende dosis al gegeven is voordat de patiënt op de vorige dosis heeft kunnen reageren. De patiënt heeft dan op de cumulatieve dosis gereageerd.

Gezocht is naar studies waarin is gekeken naar de invloed van het tijdsinterval tussen inname en optreden van klachten op de mediane drempeldosis waarbij de provocatie tot klachten leidde.

Er is voor gekozen om, uitgaande van de artikelen die de werkgroep al bezit, in de referenties bij de artikelen (*snowballing*) te zoeken naar artikelen die gemist werden. Hetzelfde is gedaan met de referenties bij de richtlijnen. Verder is gezocht in relevante databases (Cochrane Library, Medline, Embase) en zijn uit de archieven van de werkgroepleden artikelen geselecteerd die aan de inclusiecriteria voldeden. Selectiecriteria waren de doelgroep en het onderwerp van de uitgangsvraag. Ook is gekeken of er al richtlijnen beschikbaar waren via [www.guideline.gov/](http://www.guideline.gov/), [www.nice.org.uk/](http://www.nice.org.uk/), [www.cbo.nl/thema/richtlijnen/](http://www.cbo.nl/thema/richtlijnen/), SUM search: <http://sumsearch.uthscsa.edu/> en [www.sign.ac.uk/](http://www.sign.ac.uk/). Er werden uiteindelijk 7 studies geïnccludeerd (waarvan 1 studie voor twee subvragen kon worden gebruikt).

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2016

Laatst geautoriseerd : 01-01-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnendatabase.

## Referenties

- 1 - Wölbing F, Fischer J, Köberle M, Kaesler S, Biedermann T. About the role and underlying mechanisms of cofactors in anaphylaxis. *Allergy* 2013;68:1085-92.
- 2 - Sheffer AL, Soter NA, McFadden ER Jr, Austen KF. Exercise-induced anaphylaxis: a distinct form of physical allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:311-6.
- 3 - Niggemann B, Lange L, Finger A, Ziegert M, Müller V, Beyer K. Accurate oral food challenge requires a cumulative dose on a subsequent day. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:261-3.
- 4 - Grimshaw KE, King RM, Nordlee JA, Hefle SL, Warner JO, Hourihane JO. Presentation of allergen in different food preparations affects the nature of the allergic reaction a case series. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:1581-5.
- 5 - Lepski S, Brockmeyer J. Impact of dietary factors and food processing on food allergy. *Mol Nutr Food Res* 2013;57:145-52.
- 6 - Libbers L, Flokstra-de Blok BM, Vlieg-Boerstra BJ, Heide S van der, Meulen GN van der, Kukler J, et al. No matrix effect in double-blind, placebo-controlled egg challenges in egg allergic children. *Clin Exp Allergy* 2013;43:1067-70.
- 7 - Blom WM, Vlieg-Boerstra BJ, Kruizinga AG, Heide S van der, Houben GF, Dubois AE. Threshold dose distributions for 5 major allergenic foods in children. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:172-9.
- 8 - Eller E, Hansen TK, Bindslev-Jensen C. Clinical thresholds to egg, hazelnut, milk and peanut: results from a single-center study using standardized challenges. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:332-6.
- 9 - Ballmer-Weber BK, MD, Fernandez-Rivas M, Beyer K, Defernez M, Sperrin M, Mackie AR, et al. How much is too much? Threshold dose distributions for 5 food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:964-71.

- 10 - Caffarelli C, Petroccione T. False-negative food challenges in children with suspected food allergy. *Lancet* 2001;358:1871-2.
- 11 - Daubenbüchel A, Flokstra B, Kukler J, Heide S van der, Kerkhof M, Dubois A. Recurrence of symptoms after a negative double-blind, placebo-controlled food challenge: false positive re-introduction or false negative double-blind, placebo-controlled food challenge? *Allergy* 2012;67:370.
- 12 - Sicherer SH, Morrow EH, Sampson HA. Dose-response in double-blind, placebo-controlled oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:582-6. Wensing M, Penninks AH, Hefle SL, Akkerdaas JH, van Ree R, Koppelman SJ, et al. The range of minimum provoking doses in hazelnut-allergic patients as determined by double-blind, placebo-controlled food challenges. *Clin Exp Allergy*. 2002 Dec;32(12):1757-62.
- 13 - Wensing M, Penninks AH, Hefle SL, Koppelman SJ, Bruijnzeel-Koomen CA, Knulst AC. The distribution of individual threshold doses eliciting allergic reactions in a population with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:915-20.
- 14 - Flinterman AE, Pasmans SG, Hoekstra MO, Meijer Y, Hoffen E van, Knol EF, et al. Determination of no-observed-adverse-effect levels and eliciting doses in a representative group of peanut-sensitized children. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:448-54. Pettersson ME, Flokstra-de Blok BM, Heide S van der, Kukler J, Dubois AE. Is 30 minutes between doses long enough in oral food challenges? *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:615-7.
- 15 - Blumchen K, Beder A, Beschorner J, Ahrens F, Gruebl A, Hamelmann E, et al. Modified oral food challenge used with sensitization biomarkers provides more real-life clinical thresholds for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:390-8.
- 16 - Sampson HA. Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics* 2003;111:1601-8.
- 17 - Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1260-74.
- 18 - Vlieg-Boerstra BJ, Herpertz I, Pasker L, Heide S van der, Kukler J, et al. Validation of novel recipes for double-blind, placebo-controlled food challenges in children and adults. *Allergy* 2011;66:948-54.

# Stopcriteria en beoordeling provocatieuitkomst

## Uitgangsvraag

- Kan men de provocatie al bij subjectieve klachten stoppen, of moet men wachten tot er objectieve klachten zijn?
- Is het veilig om pas bij objectieve klachten te stoppen?

## Aanbeveling

### Aanbeveling 1

Aanbevolen wordt om pas met de provocatie te stoppen als objectieve symptomen optreden. Hierbij kan de PRACTALL-indeling gebruikt worden, waarbij de in rood vermelde symptomen objectief zijn en als zij optreden is dat reden om de provocatie te stoppen. Ook bij optreden van 3 of meer in oranje vermelde subjectieve en objectieve symptomen is het advies de provocatie te stoppen.

### Aanbeveling 2

Te overwegen valt om bij subjectieve klachten de voedselprovocatie alleen te stoppen bij persisteren of een progressief beloop van ernstige subjectieve klachten op drie achtereenvolgende stappen.

Als subjectieve klachten zonder therapie weer verdwijnen voordat het interval tot de volgende dosis is verstreken, kan men overwegen dezelfde dosis te herhalen.

Als subjectieve symptomen, die in groen en oranje zijn vermeld in de PRACTALL indeling, gelden jeuk (gegeneraliseerd, aan neus of ogen); krabben; benauwd gevoel op de keel, benauwdheid zonder zichtbare verschijnselen; misselijkheid, buikpijn; orale allergieklachten, gevoelens van niet lekker zijn en duizeligheid.

### Rationale aanbeveling 1

De stopcriteria in het PRACTALL-consensusrapport geven aan welke symptomen en welk beloop van symptomen meer of minder indicatief zijn voor een allergische reactie. Ze geven dus niet aan wanneer er precies moet worden gestopt, maar wanneer het meer of minder waarschijnlijk is dat de klachten het gevolg zijn van een allergische reactie. Bij een hoge waarschijnlijkheid wordt geadviseerd te stoppen.

Objectieve symptomen die sterk indicatief zijn, worden in rood aangegeven, mildere objectieve symptomen, die minder indicatief zijn, in oranje en groen. Ook persisteren en in ernst toenemen van oranje symptomen of een combinatie van groene symptomen wordt beschouwd als indicatief voor een reactie. In deze gevallen kan overwogen worden om de provocatie te stoppen.

### Rationale aanbeveling 2

Hoewel het, zeker bij kinderen, niet altijd mogelijk is om de provocatie voort te zetten bij subjectieve klachten, laat staan drie keer, blijkt dit volgens de commissieleden die dit al jaren hanteren in de praktijk mee te vallen. De richtlijncommissie ondersteunt dan ook hierbij de adviezen vanuit het PRACTALL- consensusrapport.

Hoewel het de mening is van sommige experts dat het gebruik van objectieve stopcriteria minder fout-positieve diagnoses oplevert dan het gebruik van subjectieve stopcriteria, zijn geen studies gedaan die dat aantonen. Er zijn echter ook geen overtuigende data die laten dat het gebruik van objectieve stopcriteria tot onveiligere situaties leidt. Hieruit volgt dus een zwakke aanbeveling voor het gebruik van objectieve stopcriteria.

Om de uniformiteit te bevorderen, doet de werkgroep een voorstel voor gebruikmaking van de gepubliceerde PRACTALL-criteria. Hoewel het een consensusrapport betreft en geen echte richtlijn, kunnen de daarin genoemde stopcriteria gebruikt worden om te bepalen wanneer een klacht of combinatie van klachten reden kan zijn om de provocatie te stoppen.

## Overwegingen

### 1 Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs is laag. Er zijn maar weinig studies die de gewenste stopcriteria onderbouwen en meestal is deze keuze gebaseerd op *expert opinion*.

### 2 Balans van voordelen en nadelen

De relatief geringe toename in het aantal anafylactische reacties tijdens provocaties waarbij alleen objectieve stopcriteria gebruikt worden, is verantwoord. Een toename van het aantal anafylactische reacties gaat niet gepaard met een toegenomen kans op anafylactische shock of overlijden en anafylaxie is een goed behandelbare reactie.

### 3 Patiëntperspectief en perspectief van de professional

Deze criteria houden rekening met de klinische praktijk, waarin het niet altijd lukt om door te gaan tot er een objectieve reactie is. Vaak mislukt dat omdat de patiënt of de arts niet verder wil. Zo behoudt de arts enige vrijheid om bij dezelfde klachten in het ene geval te stoppen en in het andere geval door te gaan.

### 4 Middelenbeslag en haalbaarheid

Het is van belang om stopcriteria (en beoordeling van voedselprovocaties) te omschrijven in de gebruikte protocollen.

De richtlijncommissie vindt het van belang om te streven naar uniformiteit aangaande de gehanteerde stopcriteria in de verschillende centra. Dit kan de vergelijkbaarheid van de uitkomsten van provocaties in verschillende centra verhogen en kan ons verder helpen de kwaliteit van de diagnostiek van voedselallergie en de communicatie tussen de verschillende centra te verbeteren. Men is van mening dat deze toegenomen uniformiteit ook de patiënt ten goede zal komen.

Hierbij moet men zich realiseren dat er zelfs bij objectieve symptomen sprake kan zijn van interpersoonlijke variabiliteit. Bovendien speelt ervaring met het uitvoeren en beoordelen van voedselprovocaties een rol. Dit geldt overigens ook voor de veiligheid bij de uitvoering ervan.

## Inleiding

### *Stopcriteria*

Ideale stopcriteria zijn criteria waarbij de kans op een fout-positieve uitkomst zo gering mogelijk is, gecombineerd met een zo gering mogelijke kans op ongewenste effecten. Met fout-positief wordt bedoeld dat de patiënt door het stoppen van de provocatie ten onrechte bestempeld wordt als allergisch voor het

geprovoceerde allergieën. De diagnose voedselallergie wordt ten onrechte gesteld en behandeling, het instellen van een eliminatiedieet, ten onrechte gestart.

In de praktijk kan men stoppen bij objectieve allergische klachten, bij een of meer subjectieve allergische klachten en bij een combinatie daarvan. Over het algemeen zal men een provocatietest stoppen en als positief beschouwen bij objectieve "allergische" symptomen. "Milde" objectieve symptomen, zoals periorale roodheid, rechtvaardigen een dergelijk beleid niet.

Sommige subjectieve klachten kunnen een reden zijn om de test te stoppen, zeker als er meerdere tegelijk zijn, ze bij herhaling optreden en ze progressief zijn. Dit zou echter de kans op een fout-positieve uitkomst kunnen vergroten (bijvoorbeeld bij buikpijn binnen 2 uur), zeker bij een OVP (bij een DBPCFC kan men nog vergelijken met de placebodag). Bij subjectieve klachten of een combinatie van subjectieve en milde objectieve klachten, die onvoldoende zijn om de provocatie volgens de tevoren afgesproken criteria te staken, wordt in de richtlijnen geadviseerd om de dosis te herhalen. Daarbij wordt wel gesteld dat de symptomen moeten verdwijnen voordat een volgende dosis wordt gegeven. Deze benadering is overigens niet gevalideerd.

Voor het scoren van klachten tijdens de provocatie zijn scoringssystemen ontwikkeld: het meest gehanteerd worden de Müllerclassificatie en de Sampsongradering. Deze scoringssystemen zijn niet gevalideerd in andere patiëntenpopulaties of centra. De praktijk blijkt niet zo simpel en de consequenties zijn aanzienlijk. Onlangs heeft de PRACTALL-consensus (3) een wellicht praktisch, beschrijvend systeem gepresenteerd. Deze relatief recente consensus vat eerdere studies goed samen en wordt verder in dit document als referentie gebruikt.

### *Enquête*

Bij de evaluatie van de enquête onder de leden van NVvA en NVK-SKA bleek dat 54% van de 71 deelnemende artsen stopt als er objectieve symptomen optreden, 18% als er progressieve subjectieve klachten optreden op achtereenvolgende stappen en 13% bij een combinatie van zowel objectieve als subjectieve klachten. Door de vraagstelling blijft het onduidelijk of de laatste groep ook stopt bij progressieve subjectieve klachten. Het zou kunnen zijn dat de laatste en de eerste groep (respectievelijk 13% en 54%) eigenlijk behoren tot dezelfde groep van artsen, die zo mogelijk doorgaat met provoceren tot er objectieve klachten zijn, maar soms eerder stopt bij progressieve subjectieve klachten.

## **Conclusies**

### Stopcriteria en kans op fout-positieve uitslag

Bij sommige experts bestaat de indruk dat bij het gebruik van objectieve stopcriteria de kans op een fout-positieve uitkomst lager is dan wanneer alleen subjectieve stopcriteria gebruikt worden, maar hierover bestaan geen studies.

### Stopcriteria en risico op ernstige reactie

Uit de gehouden enquête en de gepubliceerde studies met objectieve stopcriteria blijkt dat het risico op anafylactisch shock verwaarloosbaar is. Met andere woorden: ook bij gebruik van objectieve criteria blijft de provocatie een veilige test.

## Samenvatting literatuur

### *Beoordeling ernst reageren met behulp van de schema's van Sampson en Müller*

Hoewel bij de beoordeling van de ernst van reageren tijdens provocaties vaak gebruik wordt gemaakt van het scoresysteem van Müller (1), moet men zich realiseren dat deze indeling voortkomt uit de (ernstige) reacties van patiënten op insectensteken en dus wellicht niet goed bruikbaar is voor de soms relatief milde reacties tijdens voedselprovocaties.

Het schema van Sampson (2) is gebaseerd op reacties van patiënten op voedselprovocaties in zijn centrum. Veel protocollen zijn een variant op dit schema. Of men van validatie kan spreken, is maar de vraag. In het bijzonder de milde objectieve en de subjectieve klachten zijn voor meerdere interpretaties vatbaar. De afdeling kinderallergologie van het WKZ heeft op basis van de sampsoncriteria een beslisboom ontwikkeld voor de gradering van reacties en de koppeling ervan aan een behandelingsadvies. In de recente aanpassing wordt een beter onderscheid gemaakt tussen allergische en andere klachten. Dit schema wordt momenteel in de praktijk gevalideerd.

### *Studies waarin OVP's zijn vergeleken met DBPGVP's met hetzelfde allergeen in dezelfde onderzoekspopulatie*

Uit het onderzoek van Vlieg-Boerstra (5) blijkt dat patiënten ook op placeboprovocatie kunnen reageren met acute en late, subjectieve en objectieve klachten. Ook een studie van Venter (6) naar verschil in interpretatie tussen OVP en DBPGVP laat zien dat na inname van een placebo acute objectieve klachten kunnen optreden. In het PRACTALL-consensusrapport (3) wordt het belang van het hanteren van objectieve symptomen als stopcriteria benadrukt. Als de patiënt alleen subjectieve of milde objectieve symptomen presenteert, zou de kans op fout-positieve uitkomsten verhoogd kunnen zijn (dit wordt overigens niet onderbouwd). Als subjectieve symptomen noemt men jeuk aan huid, neus en ogen, benauwdheid die niet te objectiveren is, gevoel van een dichtzittende keel, misselijkheid, buikpijn, orale allergieklachten en duizeligheid. Deze zouden lastiger te zien zijn bij jonge kinderen (3), maar dergelijke beoordelingsproblemen bij jongere kinderen worden in de Utrechtse kliniek niet gerapporteerd.

Het PRACTALL-rapport is tot stand gebracht door samenwerking tussen vertegenwoordigers van de *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* (AAAAI) en de *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI). Deelnemers waren opinieleiders op het gebied van voedselallergie. In dit rapport wordt geadviseerd om als primaire stopcriteria objectieve symptomen te hanteren. Wat betreft subjectieve klachten geeft men aan dat het indicatief kan zijn voor een reactie als meerdere subjectieve klachten optreden op achtereenvolgende porties en als de klachten niet verdwijnen. Op de afdeling allergologie van het Erasmus MC heeft men een Nederlandse vertaling van de PRACTALL-criteria gemaakt.

### *Studies naar het effect van de uitkomst van de provocatie wanneer verschillende stopcriteria zijn toegepast*

In de drempelstudie van Blom (4) is getoond dat stopcriteria wel degelijk van invloed kunnen zijn op de drempelwaarde waarop een patiënt tijdens een voedselprovocatie reageert. Als stopcriteria worden objectieve symptomen en subjectieve symptomen die twee keer optreden op dezelfde achtereenvolgende doseringen.



Opvallend was het grote aantal subjectieve klachten bij cashewnoot, hazelnoot en pinda tegenover het lage aantal subjectieve klachten bij koemelk en kippenei. Slechts bij een minderheid was er alleen sprake van objectieve klachten. Als men, uitgaande van de klachten die leidden tot het stoppen van de voedselprovocatie, objectieve klachten vergeleek met een combinatie van objectieve en subjectieve klachten, dan lag de drempelwaarde voor de combinatieklachten een factor 2 tot 6 lager dan voor de objectieve klachten. Bij ieder van de 5 allergenen (koemelk, kippenei, pinda, hazelnoot en cashewnoot) lagen de ED voor objectieve symptomen hoger dan die voor subjectieve en wel milde objectieve symptomen. Vergelijkende studies tussen verschillende beoordelingssystemen zijn niet gedaan.

Onlangs is aangetoond dat er ook binnen één centrum (UMCU, locatie WKZ) een duidelijk interpersoonlijke variatie in beoordeling van klachten bestaat (7), iets wat vaak gedacht is maar voor zover ons bekend niet eerder beschreven.

#### *Stopcriteria in studies waarin gekeken is naar de kans op anafylactische shock*

Data over een toename van levensbedreigende reacties bij het hanteren van alleen objectieve in plaats van ook subjectieve stopcriteria zijn niet voorhanden. In het merendeel van de recentere studies worden objectieve stopcriteria gehanteerd, lijkt de kans op overlijden niet aanwezig, en is de kans op ernstige reacties laag. Dit wordt bevestigd door de klinische ervaring in de derdelijns centra in Nederland (UMCG, UMCU-WKZ en Erasmus MC, *expert opinion*). Het lijkt vanuit veiligheidsoogpunt dan ook goed te verdedigen om door te gaan tot er objectieve verschijnselen optreden (3). Er kunnen echter patiëntgebonden redenen zijn om de provocatie te stoppen bij subjectieve klachten, zoals buikpijn of misselijkheid.

## **Zoeken en selecteren**

Er is geen referentietest waarmee de dubbelblinde provocatie vergeleken kan worden. De keuze voor bepaalde stopcriteria is gedeeltelijk gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek en gedeeltelijk op ervaringen in de praktijk.

1. Om te weten welke criteria in de praktijk worden gebruikt, is een enquête gehouden onder de leden van NVvA en NVK, sectie kinderallergologie. De resultaten zijn in de inleiding besproken.
2. In de richtlijnen worden de, deels aangepaste, schema's van Sampson en Müller gehanteerd.
3. Enige informatie kan men halen uit onderzoeken waarin de uitkomsten van OVP's zijn vergeleken met die van DBPGVP's met hetzelfde allergeen in dezelfde onderzoekspopulatie. Hiernaar is gezocht.
4. Er is gezocht naar studies waarin het effect van verschillende stopcriteria is op de uitkomst van de provocatie.
5. Studies waarin gekeken is naar de kans op anafylactische shock, zijn al genoemd en besproken in de vraag over veiligheid van provocaties. Nagegaan werd welke stopcriteria in deze studies werden gebruikt.

#### *Literatuursearch*

Literatuur over stopcriteria is zeer beperkt. Er is handmatig gezocht op basis van de kennis van de auteurs van publicaties op dit gebied en er is *snowballing* gebruikt om nieuwe literatuur op te sporen.

#### *Literatuurselectie*

De gevonden artikelen zijn handmatig beoordeeld. Zoals de referentielijst laat zien, is het aantal gevonden artikelen zeer beperkt. Deze publicaties zijn alle volledig beoordeeld.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2016

Laatst geautoriseerd : 01-01-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Mueller HL. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J Asthma Res* 1966;3:331-3.
- 2 - Sampson HA, Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics* 2003;111:1601-8.
- 3 - Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindlev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology- European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus rapport. *J Allergy Clinical Immunology* 2012;130:1260-74.
- 4 - Blom WM, Vlieg-Boerstra BJ, Kruizinga AG, Heide S van der, Houben GF, Dubois AE. Threshold dose distributions for 5 major allergenic foods in children. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:172-9.
- 5 - Vlieg-Boerstra BJ, Heide S van der, Bijleveld CMA, Kukler J, Duiverman EJ, Dubois AE. Placebo reactions in double-blind, placebo-controlled food challenges in children. *Allergy* 2007;62:905-12.
- 6 - Venter C, Pereira B, Voigt K, Grundy J, Clayton CB, Gant C, et al. Comparison of open and double-blind placebo-controlled food challenges in diagnosis of food hypersensitivity amongst children. *J Hum Nutr Diet* 2007;20:565-79.
- 7 - Erp FC van, Knulst AC, Meijer Y, Gabriele C, Ent CK van der. Standardized food challenges are subject to variability in interpretation of clinical symptoms. *Clin Transl Allergy* 2014;4:43.
- 8 - Kneepkens CMF, Kuijpers T, Luning M, et al. Richtlijn Diagnostiek van koemelkallergie bij kinderen in Nederland. Utrecht: EBRO, 2012.

## Beleid na de provocatie

### Uitgangsvraag

- Hoe vaak faalt introductie na een negatieve provocatie?
- Wat is de optimale begeleiding na de provocatie en wat is de rol van de diëtist daarbij?

### Aanbeveling

#### Aanbeveling 1

Aanbevolen wordt om na een provocatie met een negatieve uitkomst het voedingsmiddel klinisch te introduceren als er een kans is op een ernstige reactie tijdens introductie. De genoemde criteria om onderscheid te maken tussen patiënten met hoge en een lage kans op ernstig reageren tijdens provocatie, kunnen worden toegepast bij de beslissing om voor klinische introductie te kiezen.

#### Aanbeveling 2

Aanbevolen wordt om na een provocatie met een negatieve uitkomst het voedingsmiddel te introduceren met behulp van een thuisintroductieschema. Daarbij dienen ook afspraken gemaakt te worden met wie de patiënt contact op kan nemen bij vragen of klachten tijdens introductie. Geadviseerd wordt ongeveer 3 maanden na introductie een controle afspraak te plannen om na te gaan of de patiënt het voedingsmiddel blijvend geïntroduceerd heeft.

#### Aanbeveling 3

De werkgroep beveelt aan in het geval van een positieve uitkomst van de provocatie de patiënt het volgend te adviseren:

- Hoe hij in het dagelijks leven het beste het allergeen kan vermijden, zodat de kans op accidentele inname zo gering mogelijk is;
- Hoe hij moet handelen bij een allergische reactie bij accidentele inname;
- Alternatieve voeding of supplementen te adviseren als de voeding onvolwaardig is of dreigt te worden als gevolg van het elimineren van een allergeen.

#### Aanbeveling 4

Aanbevolen wordt een diëtist in te zetten in situaties waarin de patiënt als gevolg van het elimineren van één of meerdere allergenen het risico loopt op tekorten in de voeding en bij verhoogd risico op accidentele inname in geval van allergenen die in veel producten aangetroffen kunnen worden.

### Rationale aanbeveling 1

Aanbevolen wordt de introductie in de volgende gevallen klinisch te laten verlopen:

- Als de patiënt 2 of meer van de volgende risicofactoren (36):
- Als de arts verwacht had dat de patiënt wel zou reageren, bijvoorbeeld vanwege een verdachte anamnese en aangetoonde sensibilisatie voor het geprovoceerde allergeen;

- Als de patiënt het niet aandurft om thuis te introduceren.
- Mogelijke pinda- of notenallergie. Dit criterium vervalt als er geen sensibilisatie is voor hazelnoot of pinda allergenen geassocieerd met ernstig reageren blijkend uit afwezigheid van sensibilisatie voor Ara h2, Cor a9 en 14 en een sensibilisatie voor boompollen;
- Eerdere reactie op lage dosis, sporen of indirect contact;
- Astma of reactie met astma na inname;
- Jongvolwassenen en adolescenten (vanaf 12 jaar).

Ook als de patiënt een negatieve provocatie heeft, is er is nog een kans dat de uitslag fout-negatief is. Als de test fout-negatief is en de patiënt nog een kans loopt op een ernstige reactie, dan kan de introductie veiligheidshalve het beste in de kliniek plaatsvinden. Er is echter geen onderzoek gepubliceerd waarin onderzocht is hoe groot de kans op ernstig reageren tijdens introductie en naar de mogelijkheid om die kans in te schatten.

De werkgroep adviseert om voor de beslissing of de introductie klinisch of thuis kan plaatsvinden, dezelfde criteria te gebruiken als die waarmee onderscheid wordt gemaakt tussen hoogrisico- en laagrisicoprovocaties. Ook hier geldt dat patiënten zonder astma bij wie de sensibilisatie voor pinda of hazelnoot waarschijnlijk berust op kruisallergie, een uitzondering op de regel vormen; als de provocatie bij een dergelijke patiënt negatief is, dan hoeft introductie niet klinische plaats te vinden.

Aanbevolen wordt de klinische introductie ten minste 24 uur na de provocatie te laten plaatsvinden, met een schema dat uit een beperkt aantal stappen bestaat en waarbij de laagste stap een stuk hoger is dan de laagste stap van de provocatie en de laatste stap hoger dan de laatste stap van het provocatieschema of gelijk aan een leeftijdsadequate portie.

Vaak wordt ervoor gekozen om bij elke toediening van allergeen in het ziekenhuis te spreken van provocatie. Hier wordt er echter voor gekozen om te spreken van klinische introductie en niet van open provocatie. Het klinische-introductieschema bevat immers minder stappen en een ander doseerschema dan een OVP of DBPGVP.

## Rationale aanbeveling 2

Om te voorkomen dat een allergeen na een negatieve provocatie niet blijvend wordt geïntroduceerd, wordt aanbevolen de patiënt verder te begeleiden tijdens de introductie. Redenen waarom blijvende introductie vaak faalt, zijn aversie of blijvende angst om het voedingsmiddel uit te proberen, milde of subjectieve klachten, opvlammen van eczeem en verergering van al langer bestaande buikklachten, die de patiënt toeschrijft aan inname van het voedingsmiddel tijdens introductie. De werkgroep verwacht dat het percentage succesvolle introducties verhoogd kan worden als de patiënt begeleidt wordt met een thuisintroductieschema, hoewel bewijs hiervoor ontbreekt.

Aanbevolen wordt om een thuisintroductieschema te gebruiken waarbij het voedingsmiddel bij voorkeur in een pure en voor de patiënt acceptabele vorm wordt genuttigd, in toenemende hoeveelheid, verspreid over meerder dagen tot op de laatste dag een leeftijdsadequate portie wordt genomen. Er zijn verschillende

thuisintroductieschema's in omloop; voorbeelden zijn bijgevoegd (bijlage 9.1). De schema's zijn niet gevalideerd en elk schema heeft zijn voor- en nadelen. De bijgevoegde schema's dienen dan ook alleen als voorbeeld.

Geadviseerd wordt om met de patiënt afspraken te maken met wie hij contact kan opnemen als er problemen ontstaan tijdens de introductie. Dit kan de arts, een verpleegkundige, doktersassistente, diëtist of huisarts zijn, zolang deze persoon maar op de hoogte is van de situatie en ervaring heeft met voedselallergie.

Tot slot wordt aanbevolen om altijd na drie tot zes maanden na te gaan of blijvende introductie is gelukt. Als dat niet het geval is, dan kan dan nog nagegaan worden wat de reden is van het vermijden en kan aanvullend beleid worden ingesteld.

#### **Rationale aanbeveling 4**

De diëtist heeft specifieke kennis en kan eventuele tekorten in de voeding berekenen op basis van gedetailleerde analyse van de inname en kan adviseren hoe de tekorten kunnen worden aangevuld. Tevens heeft de diëtist kennis van de regelgeving over etikettering en van de potentiële aanwezigheid van kleine hoeveelheden allergeen, zodat de diëtist de patiënt kan leren risicovolle situaties te herkennen en leert hoe etiketten te interpreteren.

### **Overwegingen**

#### **1 Kwaliteit van bewijs**

De kwaliteit van het bewijs is laag. Er zijn 6 niet gerandomiseerde studies gevonden die niet op kwaliteit zijn beoordeeld.

#### **2 Balans van voordelen en nadelen**

Als een provocatie negatief uitvalt, bestaat nog altijd de kans dat de uitslag fout-negatief is. Reden van een fout-negatieve uitkomst van een DBPGVP kunnen zijn: de laatste dosisstap is niet voldoende; bij de verwerking tot provocatiemateriaal heeft het allergeen zijn allergeniciteit (gedeeltelijk) verloren; de matrix waarin het allergeen zich bevindt, beïnvloedt de drempel waarbij de patiënt reageert; en afwezigheid van relevante cofactoren tijdens de provocatie.

#### **3 Patiëntperspectief en perspectief van de professional**

##### **3.1 Optimaal beleid na negatieve provocatie**

Ook na een negatieve provocatie kan een patiënt nog acuut reageren tijdens introductie. Om ernstige reacties tijdens provocaties te voorkomen, kunnen de patiënten met het hoogste risico het beste een klinische introductie ondergaan. Onder klinische introductie wordt hier verstaan het onder professioneel toezicht toedienen van het allergeen in pure vorm (niet verwerkt in een matrix) in één of een beperkt aantal stappen.

Vooraf patiënten met allergie voor pinda of noten, patiënten die op lage doses hebben gereageerd, adolescenten en jong volwassenen en patiënten met astma hebben de hoogste kans op ernstig reageren in de

thuisituatie (36). Daaruit kwam het advies voort om patiënten met 2 of meer van deze risicofactoren een epinefrine auto-injector voor te schrijven. Dezelfde criteria kunnen gebruikt worden bij de beslissing om een klinische introductie te adviseren ter vermijding van ernstige reacties in de thuisituatie.

Bij patiënten die geen risico lopen op ernstige reacties, faalt introductie ook geregeld. De redenen van falen lopen uiteen van opvlammen van eczeem, verergeren van chronische buikklachten en milde of subjectieve klachten tijdens introductie tot angst. Om de kans op succesvolle introductie te vergroten, kan een introductieschema worden gebruikt. Daarin wordt per dag aangegeven hoeveel van het allergeen en in welke vorm de patiënt kan innemen om uiteindelijk tot volledige introductie te komen. De laagste dosisstappen van het schema zijn lager dan de hoogste dosisstappen van de provocatie, de hoogste dosis is hoger dan de laatste stap van de provocatie. Belangrijk is dat het schema vooraf besproken wordt en dat de patiënt contact kan opnemen als tijdens de introductie klachten optreden. Er kan gebruik worden gemaakt van standaardschema's, eventueel aangepast aan de individuele behoefte.

Mocht introductie om wat voor reden dan ook niet lukken en elimineert de patiënt het betreffende allergeen, dan kan het dat patiënt in tussentijd weer allergisch is geworden. Geadviseerd wordt om na meer dan 1 jaar eliminatie de provocatie te herhalen, om het risico op ernstige reacties tijdens een verlate introductie of accidentele inname thuis te voorkomen (11).

### 3.2 Optimaal beleid na positieve provocatie

Op basis van ervaring is de werkgroep van mening dat als de diagnose voedselallergie is bevestigd – door een positieve provocatie of gebaseerd op de combinatie van een verdachte anamnese en sensibilisatie voor het allergeen –, de begeleiding moet bestaan uit een aantal adviezen aan de patiënt, zodat hij zelf het risico op accidentele inname goed kan schatten, en instructies over snel en adequaat handelen bij een reactie op accidentele inname.

Daarnaast moet nagegaan worden of de voeding door de eliminatie onvolwaardig is geworden en moet alternatieve voeding of het gebruik van supplementen geadviseerd worden bij dreigende tekorten. Tenslotte moeten er afspraken gemaakt worden over re-evaluatie van de allergie. Wat betreft melk- en eiallergie is het advies om dat jaarlijks te doen. Een lage initiële graad van sensibilisatie en snelle afname van de mate van sensibilisatie over de jaren zijn geassocieerd met sneller bereiken van tolerantie voor melk en ei (30-33). Wat betreft pinda- en notenallergie kan dat minder frequent.

De concrete adviezen en instructies zoals die volgens de werkgroep gegeven kunnen worden, zijn hieronder opgesomd. Afhankelijk van de situatie zijn niet in alle gevallen alle adviezen van toepassing.

- Leg de patiënt uit hoe hij de kans op accidentele inname zo klein mogelijk kan maken, door te wijzen op risicovolle situaties en voedselproducten en door hem te leren hoe etiketten te interpreteren;
- Ga na of de patiënt door de eliminatie het risico loopt op tekorten in de voeding wat betreft energie, vezels, vitaminen en mineralen;
- Geef aan welke alternatieve voedingsmiddelen patiënt kan nemen en welke supplementen voor het aanvullen van eventuele tekorten in de voeding;
- Leg uit hoe de patiënt een allergische reactie kan herkennen;

- Geef instructies over hoe en wanneer de epinefrine auto-injector moet worden gebruikt en over wat te doen na gebruik ervan. Leg dit vast in een behandelplan;
- Maak een medisch paspoort en geef specifieke adviezen als de patiënt naar het buitenland gaat;
- Maak afspraken over de intervalanamnese en over herhaling van het sensibilisatieonderzoek om na te gaan of de allergie nog actueel is:
- De meeste allergische kinderen worden in de loop van de jaren tolerant voor melk, ei en soja. Geadviseerd word dan ook om bij allergie voor melk, ei of soja jaarlijks het sensibilisatieonderzoek te herhalen en na te gaan of er nog reacties zijn geweest na accidentele inname. Bij afnemende sensibilisatiegraad en bij ontbreken van gedocumenteerde reacties ondanks persisterende sensibilisatie is het aan te bevelen om de provocatie te herhalen;
- Bij pinda- en notenallergie is het handig de allergie opnieuw te evalueren vlak voor het naar de basisschool gaat op 4 jarige leeftijd, vlak voordat het naar het voorgezet onderwijs gaat op 12 jarige leeftijd;
  - Bied psychosociale hulp aan patiënten en ouders of begeleiders van patiënten die als gevolg van de voedselallergie veel stress ervaren, niet goed met de voedselallergie omgaan of veel sociale belemmeringen ondervinden (36);
  - Wijs op het bestaan van patiëntenorganisaties als de Stichting Voedselallergie en het Nederlandse Anafylaxie Netwerk, die veel nuttige informatie kunnen geven aan patiënten, een eigen blad uitgeven, patiënten met elkaar in contact brengen en lezingen organiseren.

### 3.3 Meerwaarde van diëtist bij begeleiding na positieve of negatieve provocatie

De diëtist heeft specifieke kennis van de potentiële aanwezigheid van (verborgen) allergenen in de voeding, van de wetgeving aangaande het vermelden van allergenen op etiketten en van alternatieve voeding en supplementen die de patiënt kan innemen bij dreigende tekorten. De diëtist kan ook hulp bieden bij de (her)introductie van voeding. Omdat dergelijke kennis vaak niet bij andere zorgprofessionals aanwezig is, wordt geadviseerd de diëtist in te schakelen als deze kennis noodzakelijk is voor het geven van goede begeleiding. Bij de aanbevelingen wordt aangegeven wanneer de diëtist van meerwaarde is.

Het is wenselijk dat de allergische patiënt een eenduidig advies krijgt over hoe om te gaan met etiketten waarop staat dat het product sporen kan bevatten van een bepaald allergeen of dat het wordt gemaakt in een fabriek waar ook bepaalde allergenen worden verwerkt. In de werkgroep bestaat geen consensus over de aard van het advies. Omdat er allergische reacties op producten met dergelijke etiketten kunnen voorkomen (13-15), adviseren sommige artsen hun patiënten om etiketten met "kan sporen bevatten" te mijden. Anderen stellen dat er geen wet is die fabrikanten verplicht dergelijke zaken op etiketten te vermelden, zodat het vermijden slechts schijnveiligheid biedt, en dat het elimineren van meer producten dan nodig is, de kans op onvolwaardige voeding vergroot. Geadviseerd wordt om ten minste in het eigen behandelteam overeenstemming te bereiken over de te geven adviezen en om patiënten te wijzen op risicovolle situaties.

Patiënten lopen de grootste kans op reageren tijdens accidentele inname (21-27):

- Als de drempel waarbij ze reageren laag is;
- Als ze astma of een koortsende ziekte hebben;
- Als ze iets eten in het buitenland, in een restaurant of op een feest bij anderen;

- Na het eten van producten die zijn gekocht bij kleinschalige producenten of bij cateraars;
- Na het eten van bepaalde producten die grotere hoeveelheden sporen kunnen bevatten, zoals donkere chocolade, Aziatische producten, muesli en mueslirepen en suikerwaren.

De kans op een reactie lijkt in aanwezigheid van deze risicofactoren hoger dan wanneer een patiënt zonder astma met een hogere drempelwaarde een in een supermarkt gekocht voedselproduct inneemt van een bekend merk van een grote fabrikant van voedingswaren. Bij het geven van adviezen kan hier rekening mee worden gehouden.

Het komt nog vaak voor dat patiënten vergeten hun epinefrine auto-injector mee te nemen wanneer ze buiten de deur gaan en als ze de pen wel bij zich hebben, die te laat gebruiken. Met goede herhaalde adviezen valt hier nog winst te behalen

### 3.4 Rol van diëtist

De werkgroep is van mening dat na een provocatie een in allergie geschoolde verpleegkundige, diëtist of arts de patiënt kan begeleiden. De diëtist heeft specifieke kennis die van toegevoegde waarde is in de in de volgende situaties:

- Als de patiënt een allergeen moet vermijden waardoor de voeding onvolwaardig dreigt te worden wat betreft energie, vitaminen, vezels of mineralen. Het betreft vooral patiënten die allergisch zijn voor tarwe, melk of meerdere allergenen. Een diëtist kan uitrekenen wat de tekorten zijn en advies geven over de beste manier om ze aan te vullen;
- Als de patiënt allergenen moet vermijden die in heel veel producten voorkomen, waardoor de kans op accidentele inname is vergroot. Het betreft allergenen als tarwe, melk, ei, noten, pinda's, soja, lupine en noten. Een diëtist kan de patiënt uitleggen hoe etiketten moeten worden geïnterpreteerd en adviseren welke alternatieve ingrediënten in recepten gebruikt kunnen worden, welke supplementen te gebruiken en waarop te letten bij reizen naar het buitenland;
- Bovendien kan de diëtist ingezet worden om patiënt of zijn ouders of begeleiders te ondersteunen in de communicatie met derden aangaande de voedselallergie, om patiënt en gezin te helpen een zo normaal mogelijk leven te leiden, om de patiënt te leren zo onafhankelijk mogelijk te zijn en om psychische ondersteuning te bieden.

## 4 Middelenbeslag en haalbaarheid

Bij een positieve provocatie kan het vervolg er als volgt uitzien. De werkgroep is van mening dat het bespreken van de uitkomst van de provocatie met de patiënt door zijn behandelend arts alleen niet voldoende is. Uit de enquête blijkt dat een derde van de patiënten behoefte heeft aan betere begeleiding. Dat geeft aan dat er ruimte is voor verbetering.

Patiënten met voedselallergie hebben een verminderde kwaliteit van leven, geven meer geld uit aan alternatieve voedingsproducten en lopen het risico dat hun voeding onvolwaardig is. Het is daarom van belang dat de patiënt een voedingsmiddel gaat introduceren als allergie ervoor is uitgesloten. Uit onderzoek en



praktijkervaringen is bekend dat dit lang niet altijd gebeurt. Om de kans van slagen op een veilige introductie te verhogen is soms intensievere begeleiding nodig. De arts kan nacontrole doen, introductie thuis aanbevelen volgens een bepaald schema, een klinische introductie adviseren of verwijzen naar een diëtist. De werkgroep is van mening dat het efficiënt inzetten van de verschillende middelen en inschakelen van diëtisten de slagingskans verhoogd kan worden en dat de kosten van de intensievere begeleiding opwegen tegen de kosten die de patiënt maakt als hij het betreffende allergeen blijft vermijden.

Als de patiënt echt allergisch blijkt, dan is vaak intensievere begeleiding gewenst door een in voedselallergie gespecialiseerde diëtist. De meerwaarde van de diëtist is dat deze na kan gaan of de patiënt door de eliminatie risico loopt op bepaalde tekorten in de voeding, kan aangeven hoe deze tekorten kunnen worden aangevuld, alternatieve voeding ter vervanging van het allergene product kan adviseren en kan uitleggen hoe de patiënt etiketten moet interpreteren. Deze specifieke kennis is over het algemeen onvoldoende aanwezig bij artsen. De werkgroep is van mening dat de extra kosten van het inzetten van een diëtist zich in veel gevallen van voedselallergie terug betaalt, ook al is dat niet in maat en getal valt uit te drukken.

## Inleiding

### *Succesvol beleid na provocatie*

Patiënten met vermeende of bewezen voedselallergie hebben angst voor een allergische reactie bij accidentele inname, hebben een verminderde kwaliteit van leven en vermijden producten, met als gevolg het risico van tekorten aan belangrijke voedingsstoffen in de voeding, en geven mogelijk meer geld uit voor alternatieve voeding (1-5). Vanwege deze nadelige gevolgen van voedselallergie is het van belang dat bij twijfel over de diagnose voedselallergie met zekerheid wordt vastgesteld of uitgesloten. De enige test die dat met voldoende zekerheid kan doen, is de voedselprovocatie.

Een provocatie is pas geslaagd als de uitkomst ervan een succesvol vervolg krijgt. Een succesvol vervolg op een provocatie met een negatieve uitkomst houdt in dat de patiënt het allergeen met succes en blijvend introduceert. Het beleid moet er dan ook op gericht zijn om de kans van falen van de introductie zo klein mogelijk te maken.

Een succesvol vervolg op een provocatie met een positieve uitkomst is een beleid dat ertoe leidt dat de patiënt het voedingsmiddel waarvoor hij allergisch is, weet te vermijden zonder dat dit tot tekorten in de voeding leidt of tot overdreven vermijdingsgedrag vanwege angst op een accidentele inname. Bij dit beleid horen ook instructies aan de patiënt over hoe te handelen bij een reactie volgend op accidentele inname.

### *Enquête*

Om meer inzicht te krijgen in de tevredenheid van patiënten met het huidige beleid na provocatie, is een enquête gehouden onder patiënten en ouders van patiënten die een provocatie ondergingen. De enquête is gestuurd naar 1.600 leden van de Stichting Voedselallergie (SVA) en 1.216 leden van het Nederlands Anafylaxie Netwerk (NAN.) De link naar de digitale enquête is getwitterd naar 950 volgers van de SVA. In totaal hebben 418 personen de enquête ingevuld. De respons was 11% (19% als de 950 twittervolgers niet meegerekend worden). Omdat niet bekend is welk percentage van de aangeschrevenen van NAN en SVA tot die doelgroep behoorden, is het werkelijke responspercentage mogelijk veel hoger. Van de 418 personen die de enquête invulden, onderging 33% zelf de provocatie en begeleidde 64% hun eigen kind en 3% een kind van wie hij niet de

ouder was.

In de enquête is gevraagd: "Is het u duidelijk is geworden na de provocatie of u of uw kind wel of niet allergisch was voor het voedingsmiddel dat is getest tijdens de voedselprovocatie?" Voor 91% (283/ 311) van de respondenten bleek het na de provocatie duidelijk of er een allergie aanwezig was voor het geprovoceerde voedingsmiddel; 63% (196/ 311) gaf aan voldoende begeleiding te hebben gekregen na de provocatie bij het vermijden of herintroduceren van het geprovoceerde voedingsmiddel; 66% (205/310) van de patiënten, ouders of wettelijke begeleiders, gaf aan zich veiliger en zekerder te voelen over wat wel of niet gegeten mag worden na de provocatie.

9% van de patiënten gaf aan dat de uitkomst van de provocatie voor hen niet duidelijk was. Dit sluit aan bij de ervaring van de werkgroep. Om allerlei redenen lukt het soms niet om patiënten te overtuigen van het wel of juist niet aanwezig zijn van allergie, ondanks dat de uitkomst van de provocatie duidelijk was. Daarnaast is in en onbekend aantal gevallen de provocatie niet goed beoordeelbaar.

Op de vraag: "Kreeg u goede begeleiding bij herinstructie of vermijden van de voeding na de provocatie?" antwoordde 37% nee. Deze respondenten geven dus aan behoefte te hebben aan betere begeleiding na de provocatie. Dit vormt de belangrijkste motivatie voor de werkgroep om in de richtlijn ook adviezen op te nemen over het beleid na een provocatie.

#### *Rol diëtist bij beleid na provocatie*

De enquête aan 246 leden van de NVvA en de NVK-SKA is door 83 personen beantwoord, onder wie 78 artsen; 71 van de 78 artsen vroegen ook voedselprovocaties aan. In een aantal ziekenhuizen spelen diëtisten met specifieke kennis op het gebied van voedselallergie een belangrijke rol bij de begeleiding van voedselallergische patiënten. Van de 71 artsen die de enquête invulden, gaf 61% aan dat er een diëtist zat in her provocatieteam. 75% van de artsen schakelde de diëtist regelmatig in, 10% zelden. 63% van de artsen vraagt de diëtist om de patiënt na de provocatie te begeleiden bij de herinstructie of eliminatie van voeding.

De uitkomsten van beide enquêtes maken duidelijk dat er behoefte is aan betere begeleiding na provocatie. Ook blijkt dat niet iedereen de beschikking heeft over diëtistische ondersteuning. Daarom is het gewenst dat wordt aangegeven wanneer de diëtist met zijn specifieke kennis echt een meerwaarde heeft.

In de bijlage 'Informatie voor patient en personeel bij provocatie' wordt nagegaan hoe vaak introductie na een negatieve provocatie faalt en hoe vaak dit is op basis is van reacties tijdens introduceren. Daarna wordt aangegeven welke mogelijkheden de arts heeft om de patiënt na een provocatie te begeleiden. Voor negatieve provocaties wordt aangegeven hoe de kans op ernstige reacties tijdens introductie en de kans dat milde allergische of subjectieve klachten tot een falende herinstructie leiden, kunnen worden verkleind.

Ook wordt besproken welke adviezen en instructies de patiënt moet krijgen bij een positieve provocatie en wanneer inzet van een diëtist aan te bevelen is.

## **Conclusies**

Uit de besproken literatuur en de enquête blijkt dat het beleid na provocatie ruimte biedt voor verbetering. Uit de vijf besproken studies blijkt dat zonder gestandaardiseerde begeleiding bij bijna een derde van de patiënten het voedingsmiddel niet blijvend wordt geïntroduceerd. Uit de enquête gehouden onder patiënten die een provocatie ondergingen of hun begeleiders, bleek dat 9% de uitkomst van de provocatie niet duidelijk vond en dat 37% de begeleiding na provocatie te kort vond schieten. Het is aannemelijk dat onduidelijkheid en niet-optimale begeleiding de kans op succesvolle introductie verkleinen en die op accidentele inname vergroten, maar dat is verder niet onderzocht.

Er is geen conclusie mogelijk over het optimale beleid na provocatie en over de wie het beste de patiënt kan begeleiden na de provocatie. Er is namelijk geen onderzoek gepubliceerd waarin de gewenste en ongewenste uitkomsten van de verschillende vormen van beleid met elkaar vergeleken zijn en waarin onderzocht is welke zorgprofessionals het best toegerust zijn voor het begeleiden van patiënten met een negatieve provocatie.

## Samenvatting literatuur

### *Voorkomen en redenen falen introductie*

Er zijn 5 studies gevonden waarin gekeken werd welk percentage patiënten na een negatieve provocatie het getest allergeen niet introduceerde en hoe vaak het falen berustte op klachten tijdens de herintroductie.

In het Erasmus MC in Rotterdam is in een retrospectief onderzoek bij 157 kinderen (0-18 jaar) die in totaal 188 provocaties ondergingen, onderzoek gedaan naar de introductie van koemelk, kippenei, hazelnoot en pinda na een negatieve provocatie en naar de factoren die de introductie beïnvloedden (6). De kinderen of de ouders/verzorgers kregen een uitgebreide lijst met vragen over de voedselprovocatietest, de dieetadviezen en het optreden van reacties tijdens de introductie. Het bleek dat bij 28% van de kinderen met een negatieve provocatie de voeding niet was geïntroduceerd of slechts eenmalig was gegeven. Koemelk en kippenei werden beter geïntroduceerd dan pinda en hazelnoot. De introductie was significant beter als arts of diëtist had geadviseerd hoe de introductie het beste kon plaatsvinden. Bij een kwart van de patiënten werd aangegeven dat het voedingsmiddel niet blijvend was geïntroduceerd vanwege klachten tijdens introductie.

In het UMC Utrecht is in 2014 door middel van interviews retrospectief onderzocht hoeveel kinderen na een negatieve pindaprovocatie thuis inderdaad pinda hebben geïntroduceerd (7). 33 van de 103 kinderen met een negatieve pindaprovocatie (32%) bleken pinda toch niet te hebben geïntroduceerd. Weigering van pinda's en pindabevattende voeding (33%) en klachten gerelateerd aan pinda-inname (33%) waren de meest voorkomende oorzaken van het falen van introductie.

In een studie in het Jeroen Bosch ziekenhuis in Den Bosch uit 2013 (8) bleek dat bij 60 van de 76 kinderen met een negatieve DBPGVP met koemelk de thuisintroductie van melk succesvol te zijn verlopen. Van 2 kinderen hadden de ouders geweigerd tot introductie over te gaan, bij 3 kinderen had verdere introductie niet plaatsgevonden en bij 9 kinderen (12%) kwamen de klachten na introductie terug.

Uit een onderzoek uitgevoerd in Geneve uit 2006 (9) bleek dat 18 van de 71 geënquêteerde patiënten (25,4%) met een negatieve provocatie het betreffende voedingsmiddel niet hadden geïntroduceerd. Vooral de introductie van pinda werd vaak nagelaten.

In een Franse enquête bij kinderen uit 2009 (10) bleek blijvende introductie niet te hebben plaatsgevonden bij 17% van de kinderen met een negatieve provocatie. Zes ouders rapporteerden milde (nooit ernstige) klachten tijdens de introductie. Bij 37% van de families was de angst voor een reactie bij inname verdwenen, bij 17% was nog steeds frequent sprake van angst voor een reactie na accidentele inname, onafhankelijk van de aanwezigheid van allergie voor andere voedingsmiddelen.

#### *Behoefte aan begeleiding en informatie bij voedselallergie en meerwaarde van de diëtist*

In de Engelse studie (35) werden 3 focusgroepen samengesteld, elk bestaande uit 3 tot 7 moeders met kinderen met voedselallergie (in totaal 17 moeders van 19 allergische kinderen). In elke focusgroep werd aan de hand van 6 thema's, die de verschillende vormen van ondersteuning door de diëtist bestreken, de factoren geïnventariseerd die leidden tot meerwaarde van begeleiding door de diëtist. De 6 thema's betroffen: 'help mijn kind te beschermen en gezond te leven', 'maak van mij een expert', 'verschaf mij tips en adviezen om te zorgen dat er een zo normaal mogelijk leven geleid kan worden', 'help mijn kind zijn onafhankelijkheid te bevorderen', 'help me mijn aanpak van de allergie van mijn kind te verdedigen', 'geef me emotionele ondersteuning'.

Het bleek dat de moeders de ondersteuning van de diëtist met betrekking tot genoemde thema's waardevol vonden. De moeders vonden dat ze door de ondersteuning beter in staat waren om hun kinderen een volwaardige voeding te geven, allergenen adequaat te vermijden en een zo normaal mogelijk leven te leiden (35).

## **Zoeken en selecteren**

#### *Vóórkomen en redenen van falen van de introductie*

Bij de werkgroepleden waren meerdere studies bekend waarin nagaan is hoe vaak introductie na een negatieve provocatie is geslaagd en waarin de redenen van falen worden gemeld. Via de referenties in deze artikelen is nog gekeken of er meer relevante literatuur is.

#### *Begeleiding na een negatieve provocatie*

Er zijn geen studies gedaan waarin is gekeken of verschillende introductieprocedures na een negatieve provocatie tot verschillende succespercentages leidt wat betreft blijvende introductie.

#### *Behoefte aan begeleiding en informatie bij voedselallergie en meerwaarde van de diëtist*

Er is een recente Engelse studie gevonden waarin de behoefte aan informatie, ondersteuning en begeleiding van moeders van kinderen met een allergie is geïnventariseerd, alsmede de rol die de diëtist hierbij kan spelen (35).

#### *Begeleiding na een positieve provocatie*

Er zijn geen studies gedaan die de vraag kunnen beantwoorden of verschillen in beleid na een positieve provocatie leiden tot verschillen in volwaardigheid van het eliminatiedieet en in frequentie van voorkomen van accidentele reacties.

#### *Meerwaarde van de diëtist bij de begeleiding na een positieve of negatieve provocatie*

Er zijn geen studies gedaan waarbij gekeken is of begeleiding door artsen, verpleegkundigen of diëtisten leidt tot verschillen in percentages patiënten die niet introduceren of die reageren na accidentele inname.

## Verantwoording

Laatst beoordeeld : 01-01-2016

Laatst geautoriseerd : 01-01-2016

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

## Referenties

- 1 - Goossens NJ, Flokstra-de Blok BM, Meulen GN van der, Arnlind MH, Asero R, Barreales L, et al. Health-related quality of life in food-allergic adults from eight European countries. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:63-8.
- 2 - Flokstra-de Blok BM, Dubois AE. Quality of life measures for food allergy. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1014-20.
- 3 - Bouman DE, Kneepkens CMF. Groeiachterstand als gevolg van vermeende voedselovergevoeligheid. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:2314-7.
- 4 - Smits-Wintjens VE, Zwart P, Brand PLP. Veronderstelde koemelkeiwitovergevoeligheid bij excessief huilende zuigelingen: gewenste en ongewenste effecten van een eliminatiedieet. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:2285-7.
- 5 - Le TM, Zijlstra WT, Opstal EY van. Food avoidance in children with adverse food reactions: Influence of anxiety and clinical parameters. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:650-5.
- 6 - van der Valk JP, van Wijk RG, Vergouwe Y, de Jong NW Failure of introduction of food allergens after negative oral food challenge tests in children. *Eur J Pediatr*. 2015 Aug;174(8):1093-9
- 7 - Erp FC van, Boot J, Knulst AC, et al. Reintroduction failure after negative peanut challenges in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:580-5.
- 8 - Dambacher WM, Kort EH de, Blom WM, Houben GF, Vries E de. Double-blind placebo-controlled food challenges in children with alleged cow's milk allergy: prevention of unnecessary elimination diets and determination of eliciting doses. *Nutr J* 2013;12:22.
- 9 - Flammarion S, Santos C, Romero D, Thumerelle C, Deschildre A. Changes in diet and life of children with food allergies after a negative food challenge. *Allergy* 2010;65:797-8.
- 10 - Eigenmann PA, Caubet JC, Zamora SA. Continuing food-avoidance diets after negative food challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:601-5.
- 11 - Flinterman AE, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SGMA. Acute allergic reactions in children with AEDS after prolonged cow's milk elimination diets. *Allergy* 2006;61:370-4.
- 12 - Vlieg-Boerstra J, Dubois AEJ, Heide S van der, et al. Ready-to-use introduction schedules for first exposure to allergenic foods in children at home. *Allergy* 2008;63:903-9.
- 13 - Awaxuhara H, Kawai H, Baba M. Antigenicity of the proteins in soy lecithin and soy oil in soybean allergy. *Clin Exp Allergy* 1998;28:1559-64.
- 14 - Crotty MP, Taylor SL. Risks associated with foods having advisory milk labeling. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:935-7.
- 15 - Remington BC, Baumert JL, Marx DB, Taylor SL. Quantitative risk assessment of foods containing peanut advisory labeling. *Food Chem Toxicol* 2013;62:179-87.
- 16 - Turner PJ, Kemp AS, Campbell DE. Advisory food labels: consumers with allergies need more than "traces" of information. *BMJ* 2011;343:d6180.
- 17 - Taylor SL, Hefle SL. Food allergen labeling in the USA and Europe. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:186-90.
- 18 - Ben-Shoshan M, Sheth S, Harrington D, Soller L. Effect of precautionary statements on the purchasing practices of Canadians directly and indirectly affected by food allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1401-4.
- 19 - Mills. E, Valovirta E, Madsen C, et al. Information provision for allergic consumers where are we going with food allergen labelling? *Allergy* 2004;59:1262-8.
- 20 - Humieres J, Wal JM. EU regulation: whats new in terms of labelling of food allergens? *Allergy*. 2004;59:1259 1261.
- 21 - Furlong TJ, DeSimone J, Sicherer SH. Peanut and tree nut allergic reactions in restaurants and other food establishments. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:867-70.
- 22 - Sicherer SH, Furlong TJ, DeSimone J. Self-reported allergic reactions to peanut on commercial airliners. *J Allergy Clin*

Immunol 1999;103:186-9.

- 23 - Leftwich J, Barnett J, Muncer K. The challenges for nut-allergic consumers of eating out. *Clin Exp Allergy* 2011;41:243-9.
- 24 - Kemp SF, Lockey RF. Peanut anaphylaxis from food cross-contamination. *JAMA* 1996;275:1636-7.
- 25 - Sheth SS, Wasserman S, Kagan R, et al. Role of food labels in accidental exposures in food-allergic individuals in Canada. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:60-5.
- 26 - Hefle SL, Furlong TJ, Niemann L, Lemon-Mule H, Sicherer S, Taylor SL. Consumer attitudes and risks associated with packaged foods having advisory labeling regarding the presence of peanuts. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:171-6.
- 27 - Ford LS, Taylor SL, Pacenza R. Food allergen advisory labeling and product contamination with egg, milk, and peanut *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:384-5.
- 28 - Macadam C, Barnett J, Roberts G. What factors affect the carriage of epinephrine auto-injectors by teenagers? *Clin Exp Allergy* 2011;41:243-9.
- 29 - Sampson MA, Muñoz-Furlong A, Sicherer SH. Risk-taking and coping strategies of adolescents and young adults with food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1440-5.
- 30 - Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB, Sampson HA, Burks W, Wood RA. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:367-74.
- 31 - Gugten AC van der, Den Otter M, Meijer Y, et al. Usefulness of specific IgE levels in predicting cows milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;121:531-33.
- 32 - Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S, Beyer K, Sampson HA. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cows milk and hens egg allerg, *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:387-91.
- 33 - Bishop LM, Hill DJ, Hosking CS. Natural history of cow milk allergy: clinical outcome. *Pediatrics* 1990;116:862-7.
- 34 - MacKenzie H, Grundy J, Glasbey G, Dean T, Venter C. Information and support from dietary consultation for mothers of children with food allergies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;114:23-9.
- 35 - Polloni L, Lazzarotto F, Bonaguro R, Toniolo A, Celegato N, Muraro A. Psychological care of food-allergic children and their families: an exploratory analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:87-90.
- 36 - Boeve MM, Rottier BL, Mandema JM, Rings EH, Kieboom JK, Dubois AE. Anafylaxie door pinda en notenallergie bij 2 kinderen: aanbevelingen voor beleid. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2007;151:602-6.