

Het diagnosticeren van voedselallergie bij kinderen, peanuts?

Diagnosing food allergy in children, peanuts?

F.C. van Erp¹

Samenvatting

Op 24 mei 2016 promoveerde mw. dr. F.C. van Erp aan de Universiteit Utrecht op het proefschrift getiteld: 'Diagnosing food allergy in children, peanuts?'. Het onderzoek werd verricht op de afdeling Kinderlongziekten- en allergologie van het Universitair Medisch Centrum Utrecht onder begeleiding van prof. dr. C.K. van der Ent, drs. Y. Meijer en dr. A.C. Knulst. De belangrijkste bevindingen van het proefschrift staan hieronder beschreven.

(*Ned Tijdschr Allergie & Astma* 2016;16:100-103)

Summary

Dr. F.C. van Erp defended her thesis entitled: 'Diagnosing food allergy in children, peanuts?' on May 24th at the University of Utrecht. The research of this thesis was carried out in the Department of Pediatric Pulmonology and Allergology at the University Medical Centre Utrecht under supervision of Prof. dr. C.K. van der Ent, drs. Y. Meijer and dr. A.C. Knulst. The most important findings of the thesis are presented here.

De doelstellingen van dit proefschrift

De doelstellingen van het onderzoek in dit proefschrift waren: 1) het onderzoeken van de invloed van voedselallergie op de kwaliteit van leven; 2) het voorspellen van voedselprovocatietest uitkomsten; 3) het onderzoeken en verbeteren van de diagnostische waarde van de voedselprovocatietesten en 4) het evalueren van langetermijnresultaten van voedselprovocatietesten.

De impact van voedselallergie

Het hebben van een voedselallergie heeft een negatieve invloed op de kwaliteit van leven.¹ Een allergische reactie kan levensbedreigend zijn. Kinderen met voedselallergie en hun ouders leven met de continue angst voor een allergische reactie. Om reacties te voorkomen moeten kinderen met voedselallergie het allergeen vermijden. Het is voor de hele familie belangrijk om goed op te letten welke producten er gekocht en gegeten worden. Daarnaast lukt het soms niet om uit eten of naar verjaardagen te gaan. Ook moeten kinderen altijd noodmedicatie (zoals een adrenalinepen) bij zich hebben om een onverwachte reactie snel te behandelen.

Het Portaal is een digitaal registratiesysteem gemaakt voor kinderen die luchtwegklachten, allergische klachten en/of eczeem hebben. In het Portaal bevinden zich gestandaardiseerde vragenlijsten over luchtwegklachten en allergie. In **hoofdstuk 2** van het proefschrift laten we zien dat het Portaal geschikt is om grote hoeveelheden data op het gebied van luchtwegklachten en allergie op een gestandaardiseerde manier te verzamelen.² In **hoofdstuk 3** worden de data van kinderen in het Portaal gebruikt. Er werd gezien dat kinderen die voor voedselallergie in het ziekenhuis komen een verminderde kwaliteit van leven hebben. De voedselallergiespecifieke kwaliteit van leven wordt vooral verminderd door ernstige reacties op voedsel in de anamnese (zoals shock) en een uitgebreid eliminatiedieet (het vermijden van meerdere voedingsmiddelen). Verder werd gezien dat luchtwegklachten (verkouden en astma) en actief eczeem vaak voorkomen bij kinderen verwezen voor voedselallergie (44% en 60%) en dat deze klachten zorgen voor verminderde algemene kwaliteit van leven.

¹AIOS dermatologie, afdeling Dermatologie, HP: G02.124, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Heidelberglaan 100, 3508 AB Utrecht, tel.: 088-7557389, e-mailadres: f.c.vanerp@umcutrecht.nl.

Belangenconflict/financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: voedselallergie, pinda-allergie, diagnostiek, IgE, basofielen activatie test.

Keywords: food allergy, peanut allergy, diagnosis, IgE, basophil activation test.

Ontvangen 30 juni 2016; geaccepteerd 8 juli 2016.

Peanuts?

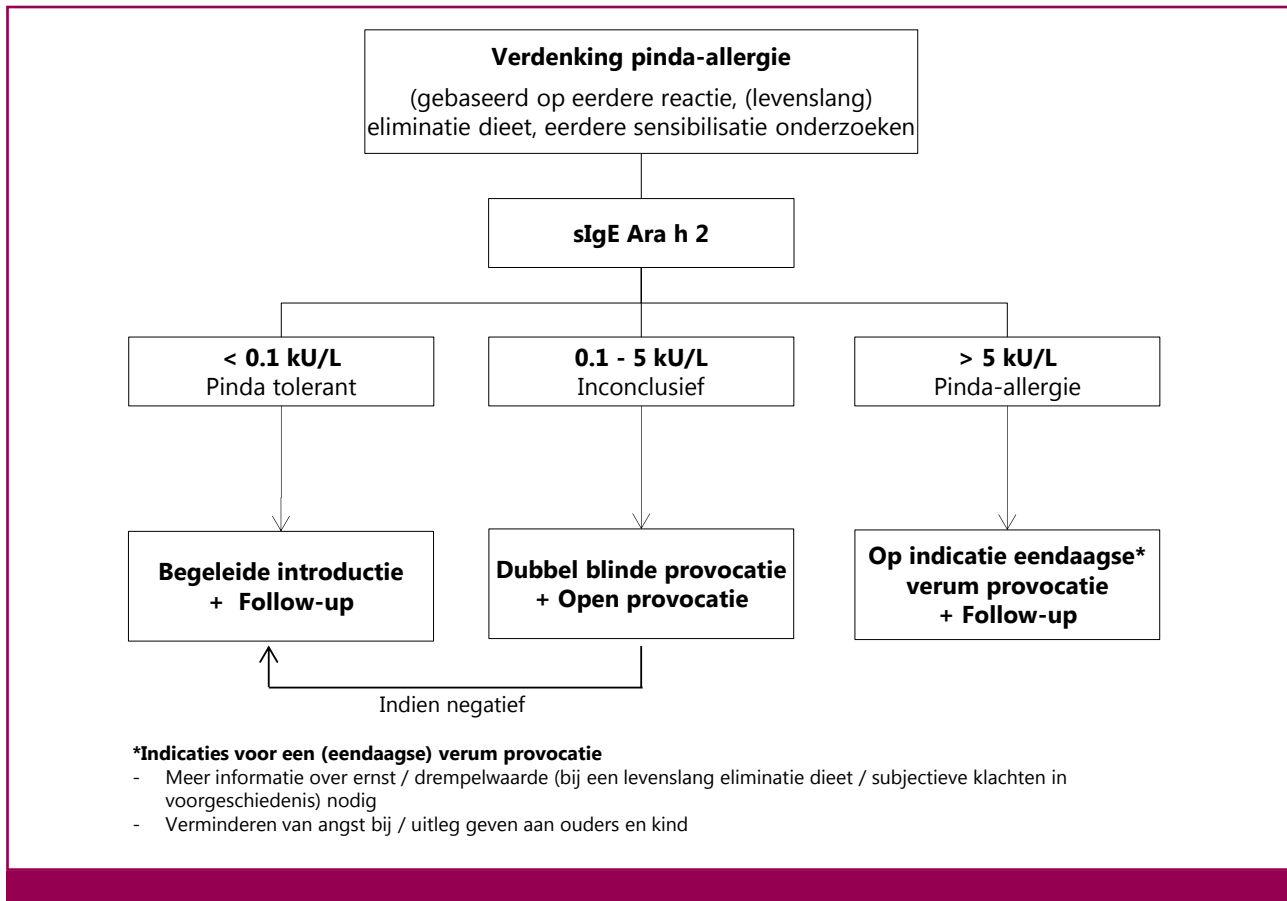
Niet alle kinderen die gesensibiliseerd zijn (sIgE aanmaken of een positieve huidtest hebben) hebben een allergie. De gouden standaard voor het aantonen van een voedselallergie is de voedselprovocatietest.³ Hierbij wordt er in het ziekenhuis onder gecontroleerde omstandigheden gekeken of er een reactie optreedt na het eten van het allergeen. De voedselprovocatietest is echter een lastige test. De beoordeling van subjectieve klachten tijdens de test (zoals buikpijn) kan moeilijk zijn. De test is daarnaast duur en belastend omdat kinderen (soms twee dagen) moeten worden opgenomen in het ziekenhuis. Ook kunnen kinderen een levensgevaarlijkereactie krijgen tijdens de test. Totslot blijkt uit eerder onderzoek dat het niet altijd lukt om het allergeen thuis te eten na een negatieve test.⁴ Het is daarom de vraag of deze gouden standaard wel echt zo goud is. Als we de uitslag van de voedselprovocatietest al van te voren zouden kunnen voorspellen, heeft niet ieder kind deze test meer nodig.

Het voorspellen van voedselprovocatietest uitkomsten

Het eiwit in pinda is te verdelen in verschillende specifieke onderdelen, componenten. Het is mogelijk om specifiek IgE tegen deze individuele componenten te bepalen. In **hoofdstuk 4** is beschreven dat het specifiek IgE tegen componenten van pinda gebruikt kan worden bij de diagnostiek van pinda-allergie.⁵ Specifiek IgE tegen pindacomponent Ara h 2 lijkt van de pindacomponenten de beste voorspeller te zijn van de aanwezigheid van pinda-allergie. Waarschijnlijk komt dit omdat dit eiwit een belangrijke bouwsteen van pinda is die erg goed tegen hitte en vertering kan. Afhankelijk van de onderzochte studipopulatie en gebruikte definities van pinda-allergie varieert de sensitiviteit tussen de 60-100% en specificiteit tussen de 60-96% bij een afkappunt van 0,35 kUA/L.

In **hoofdstuk 5** is onderzocht of ernstige reacties tijdens voedselprovocaties te voorspellen zijn met patiëntgegevens, zoals de ernst van de eerdere reactie en onderliggend astma.⁶ De resultaten laten zien dat we het ontstaan van ernstige reacties tijdens voedselprovocaties niet goed kunnen voorspellen. In **hoofdstuk 6** is een prospectieve studie beschreven waarin kinderen geïncubeerd werden met een verdenking op pinda-allergie. Bij deze kinderen werd aanvullend bloedonderzoek gedaan (onder andere sIgE tegen Ara h 2 en een basofielenactivatietest (BAT) met Ara h 2 en Ara h 6). Vervolgens ondergingen deze kinderen een twee daagse

dubbelblinde provocatietest ('double-blind placebo-controlled food challenge', DBPCFC) voor pinda. Indien negatief werd deze test gevolgd door een open provocatie en thuisintroductie. De uitslag van de provocatie (en eventueel follow-up) werd vastgesteld door een expert panel. De resultaten van deze studie laten zien dat alle kinderen met een sIgE tegen Ara h 2 < 0,1 kUA/L tolerant waren voor pinda, daarentegen waren alle kinderen met een sIgE tegen Ara h 2 > 5 kUA/L allergisch voor pinda (zie ook *Figuur 1*). Met behulp van deze afkappunten met een 100% NPV en 100% PPV kon zo bij 62% van de kinderen de aan- of afwezigheid van pinda-allergie goed voorspeld worden.⁷ Daarnaast had de BAT, een aanvullende diagnostische waarde naast sIgE tegen Ara h 2. Door tevens deze test te gebruiken bij kinderen met inconclusieve waarde van het sIgE tegen Ara h 2 (0,1 – 5 kUA/L) kon de aan- of afwezigheid van een pinda-allergie bij in totaal 80% van de kinderen worden voorspeld. Dit kwam vooral doordat de BAT een aantal kinderen extra kon oppikken die allergisch waren voor pinda wat past bij het meer functionele karakter van deze test. Zowel het sIgE tegen Ara h 2 als de BAT konden echter niet gebruikt worden om bij individuele patiënten de ernst van de voedselallergische reacties tijdens de DBPCFC te voorspellen. Kortom, uit dit onderzoek bleek dat met behulp van sIgE tegen Ara h 2 bij een deel van de kinderen die zijn verwezen voor pinda-allergie een diagnostische voedselprovocatietest voorkomen kan worden. Bij kinderen met een sIgE tegen Ara h 2 < 0,1 kUA/L zou dit betekenen dat zij pinda thuis kunnen introduceren (onder poliklinische begeleiding). Bij kinderen met een sIgE tegen Ara h 2 > 5 kUA/L zou een eendaagse verum provocatietest (ter bepaling van de ernst van de reactie) voldoende zijn. Het is echter wel belangrijk te realiseren dat dit onderzoek is uitgevoerd in een derdelijns centrum. Afkappunten voor Ara h 2 kennen verschillen tussen verschillende patiëntenpopulaties (met verschillende vooraf kans op pinda-allergie zoals in de tweede lijn). Het is daarom belangrijk om zowel in de tweede en derde lijn longitudinale implementatiestudies uit te voeren met nauwkeurige follow-up van patiënten om vals negatieve en vals positieve testresultaten te detecteren. De aanvullende waarde van de BAT in de praktijk blijft discutabel aangezien deze test maar voor een select aantal kinderen meerwaarde lijkt te hebben, relatief duur en tijdsintensief is, uitgevoerd moet worden met vers bloed en een gestandaardiseerd protocol in de meeste klinische centra ontbreekt.



Figuur 1. Diagnostisch algoritme voor kinderen verdacht voor pinda-allergie naar aanleiding van dit proefschrift.

De beoordeling van voedsel-provocaties

Hoofdstuk 7 laat zien dat ervaren artsen het niet altijd eens zijn over de beoordeling van de klachten tijdens voedselprovocaties.⁸ Dit is in het bijzonder zo wanneer er alleen subjectieve klachten (zoals buikpijn en jeuk in de mond) optreden. Om te zorgen voor meer standaardisatie van de beoordeling van voedselprovocaties zouden provocaties daarom (indien mogelijk) niet moeten worden afgebroken op basis van subjectieve klachten. Open provocaties en (begeleide) introductie kunnen belangrijk zijn om na een DBPCFC met subjectieve klachten alsnog een pinda-allergie aan te tonen of uit te sluiten. Daarnaast kan het nuttig zijn om bij twijfel een of meerdere (onafhankelijke) klinische experts in te schakelen voor de interpretatie van de klachten tijdens provocatie. In **hoofdstuk 8** is onderzocht of aanvullende metingen (longfunctie, longgeluiden, zuurstofgehalte, hartslag en bloeddruk) gemeten tijdens provocatietesten kunnen bijdragen aan de beoordeling van de voedselprovocatie. Aangevoerd werd dat een daling van de FEV1 tijdens een voedselprovocatie was geassocieerd met de aanwezigheid van een pinda-allergie. Deze daling ging echter altijd gepaard met het optreden van objectieve

klachten maar niet altijd met respiratoire klachten. De diagnostische waarde van herhaaldelijke metingen van de FEV1 tijdens voedselprovocaties is daardoor discutabel.

Follow-up van voedselprovocaties

In **hoofdstuk 9** zijn de uitkomsten van dubbelblinde voedselprovocaties onderzocht. Er werd gevonden dat het nodig is om open provocaties (met 10 gram hele pinda's) uit te voeren na een dubbelblinde provocatie. Bij 2/29 kinderen met een negatieve DBPCFC en bij 8/18 kinderen met een inconclusieve DBPCFC werd tijdens de open provocatie alsnog een pinda-allergie gevonden. Nadat een pinda-allergie is uitgesloten met een DBPCFC en open provocatie kan pinda weer gegeten worden en is een eliminatiedieet niet meer nodig. De resultaten van zowel **hoofdstuk 9** en **hoofdstuk 10** laten echter zien dat het eten van pinda thuis niet altijd lukt.⁹ Bij 32% van de kinderen zijn er toch nog klachten van pinda of wordt pinda geweigerd door het kind. Deze resultaten tonen aan dat het poliklinisch vervolgen van kinderen na een negatieve test belangrijk is. Hiermee kunnen ouders en kinderen begeleid worden als er problemen zijn tijdens de introductie en kunnen vals negatieve testen worden opgespoord.

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Goede diagnostiek en behandeling van allergische en respiratoire co-morbiditeit (zoals astma, hooikoorts en eczeem) is noodzakelijk om de kwaliteit van leven bij kinderen verwezen met voedselallergie te verbeteren.
2. sIgE tegen Ara h 2 is de test van keuze die kan helpen om een pinda-allergie te bevestigen of uit te sluiten. Deze test kan gebruikt worden om de juiste kinderen te selecteren voor thuis-introductie, dubbelblinde of eendaagse voedselprovocatie (zie Figuur 1).
3. Het is op dit moment niet goed mogelijk om een ernstige allergische reactie tijdens een voedselprovocatie te voorspellen. Clinici zouden daarom altijd erop voorbereid moeten zijn om ernstige reacties te behandelen.
4. Open provocaties en begeleide introductie zijn na een negatieve of inconclusieve DBPCFC nodig voor een juiste diagnose pinda-allergie.

Conclusies

De belangrijkste conclusies van dit proefschrift zijn:

1. De algemene kwaliteit van leven bij kinderen met voedselallergie wordt vooral beperkt door respiratoire en allergische co-morbiditeit. De voedselallergiespecifieke kwaliteit van leven wordt vooral verminderd door ernstige reacties op voedsel in de anamnese (zoals shock) en een uitgebreid eliminatie dieet.
2. Voedselprovocatietesten kunnen in een deel van de kinderen worden voorkomen. De aan- en afwezigheid van pinda-allergie kon in dit onderzoek bij 60% van de kinderen voorspeld worden door het meten van specifiek IgE tegen Ara h 2 in het bloed. De BAT kan dit percentage goed voorspelde patiënten verhogen naar 80%, maar niet tot 100%. Bovendien is de BAT op dit moment nog niet toepasbaar in de klinische praktijk.
3. Ernstige reacties tijdens voedselprovocaties zijn niet goed te voorspellen.
4. Ervaren clinici zijn het niet altijd eens over de interpretatie van subjectieve klachten tijdens voedselprovocaties (zoals buikpijn en jeuk in de mondholte).
5. Een longfunctiedaling tijdens een voedselprovocatie is geassocieerd met een pinda-allergie. Continue monitoring van andere objectieve respiratoire en vitale parameters heeft geen aanvullende diagnostische waarde tijdens voedselprovocaties.
6. Open provocaties en begeleide introductie zijn na een negatieve of inconclusieve DBPCFC nodig voor een juiste diagnose pinda-allergie.
7. De herintroductie van pinda in het dieet lukt in 32% van de kinderen niet ondanks een negatieve provocatietest.

Referenties

1. Morou Z, Tatsioni A, Dimoliatis IDK, et al. Health-related quality of life in children with food allergy and their parents: A systematic review of the literature. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24:382-95.
2. Zomer-Kooijker K, Van Erp FC, Balemans WAF, et al. The expert network and electronic portal for children with respiratory and allergic symptoms: rationale and design. *BMC Pediatr* 2013;13:9.
3. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008-25.
4. Eigenmann PA, Caubet J-C, Zamora SA. Continuing food-avoidance diets after negative food challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:601-5.
5. Van Erp FC, Klemans RJB, Meijer Y, et al. Using Component-Resolved Diagnostics in the Management of Peanut-Allergic Patients. *Curr Treat Options Allergy* 2016;3:169-80.
6. Van Erp FC, Knulst AC, Kentie PA, et al. Can we predict severe reactions during peanut challenges in children? *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:596-602.
7. Van Erp FC, Knol EF, Pontoppidan, B, et al. The IgE and basophil response to Ara h 2 and Ara h 6 are good predictors of peanut allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2016.
8. Van Erp FC, Knulst AC, Meijer Y, et al. Standardized food challenges are subject to variability in interpretation of clinical symptoms. *Clin Transl Allergy* 2014;4:43.
9. Van Erp FC, Boot J, Knulst AC, et al. Reintroduction failure after negative peanut challenges in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:580-5.