

Cashewnootallergie bij kinderen

Cashew nut allergy in children

Mw. dr. J.P.M. van der Valk¹

SAMENVATTING

Op 22 november 2016 verdedigde mw. drs. J.P.M. van der Valk aan het Erasmus MC te Rotterdam haar proefschrift getiteld: 'Cashew nut allergy in children'. Het proefschrift kwam tot stand onder de begeleiding van prof. dr. R. Gerth van Wijk (promotor) en mw. dr. N.W. de Jong (copromotor).

Het proefschrift beschrijft de resultaten van de studie 'Improvement of Diagnostic mEthods for ALlergy assessment (IDEAL)' en werd door NWO-STW (STW nummer 11868) gesubsidieerd. De resultaten van het onderzoek worden hieronder kort beschreven.

(NED TIJDSCHR ALLERGIE & ASTMA 2017;17:125-129)

SUMMARY

Dr. J.P.M. van der Valk defended her thesis entitled 'Cashew nut allergy in children' at the Erasmus Medical Centre Rotterdam on 22 November 2016. Prof. dr. R. Gerth van Wijk (promotor) and dr. N.W. de Jong (copromotor) supervised the project. The thesis describes the results of the study entitled 'Improvement of Diagnostic mEthods for ALlergy assessment (IDEAL)'. The study was funded by NWO-STW (STW number 11868).

INLEIDING

Sensibilisatie voor cashewnoot kan tot ernstige klachten leiden. De ernst van de reacties is vergelijkbaar met de ernst van de klachten die kunnen optreden bij sensibilisatie voor pinda.¹ De belangrijkste allergenen in de cashewnoot zijn Ana o 1, Ana o 2 en Ana o 3. De cashewnoot (*Anacardium occidentale*) is botanisch verwant aan de pistachenoot (*Pistacia vera*) en aan de mango (*Mangifera indica*). Tussen de cashewnoot, de pistachenoot en mango kunnen kruissensibilisaties optreden.²⁻⁴ De literatuur over cashewnootallergie is beperkt. Er is slechts één kleine studie (n=42) verricht.⁵

In het proefschrift worden de resultaten beschreven van een studie die in 3 verschillende klinieken (Erasmus Medisch Centrum Rotterdam, Universitair Medisch Centrum Gronin-

gen en Reinier de Graaf Groep Delft) werd uitgevoerd onder 179 kinderen. Kinderen van 2-17 jaar met een sensibilisatie voor cashewnoot werden geïncludeerd.

DOEL VAN HET ONDERZOEK

De studie had de volgende doelen:

1. Het vaststellen van het klachtenpatroon dat kan optreden bij een DBPGVP met cashewnoot bij gesensibiliseerde kinderen. Bestudeerd werd welke organen betrokken zijn bij de allergische reacties, de ernst van deze klachten en de minimale dosis waarop de klachten optreden.
2. Het ontwikkelen van een diagnostisch model. Met behulp van de uitslagen van de huidpriktest, bepalingen van specifiek IgE (sIgE) gericht tegen de cashewnoot en

¹aios interne geneeskunde, Erasmus MC, Afdeling Interne Geneeskunde, Allergologie, Burg. St. Jacobsplein 51, 3015 CA Rotterdam, tel.: +31 10 704 01 00, e-mailadres: j.p.m.vandervalk@erasmusmc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: deze studie is gesponsord door Stichting Technologische Wetenschappen (STW) (nummer 11868), Stichting voedselallergie, Siemens, HAL Allergy Group, Internsack Nederland BV, ALK-abelló BV en het Nederlands Anafylaxis Netwerk.

Trefwoorden: allergie, cashewnoot, diagnose, kinderen.

Keywords: allergy, cashew nut, children, diagnosis.

Ana o-componenten, en persoonsgebonden variabelen zoals geslacht en leeftijd werd gezocht naar het best voorspellende model voor de cashewnootallergie. Hierbij werd de uitslag van de DBPGVP gebruikt als gouden standaard.

3. Het bestuderen van de frequentie van optreden van klachten tijdens provocatie met pistachenoot en mango bij patiënten die zijn gesensibiliseerd voor cashewnoot en tegelijkertijd voor pistachenoot en/of mango (kruisallergie).
4. Het bestuderen van de kwaliteit van leven voor en na de DBPGVP met cashewnoot.
5. Het vaststellen van het percentage succesvolle introducties na een negatieve DBPGVP met cashewnoot. Na een negatieve provocatietest werden de kinderen geadviseerd om het negatief geteste voedingsmiddel te introduceren in het dieet.

MATERIAAL EN METHODE

Kinderen met een vastgestelde cashewnootsensibilisatie werden geïncludeerd in de IDEAL-studie. Een aantal van deze kinderen hadden een voorgeschiedenis van cashewnootallergie, anderen een (hetero)anamnese die aangaf dat van blootstelling aan cashewnoot in het dieet nooit sprake was geweest. De kinderen ondergingen in het kader van de studie huidpriktests met cashewnoot, pistachenoot en mango en er werd bloed afgenomen voor sIgE-bepalingen tegen de cashewnoten en Ana o-componenten. Hiervoor werden door de Wageningen Universiteit gezuiverde cashewnootcomponenten Ana o 1, Ana o 2 en Ana o 3 gebruikt.⁶ Uiteindelijk ondergingen de kinderen een DBPGVP met cashewnoot. Er werd gebruikgemaakt van gevalideerde en gestandaardiseerde receptuur.⁷ Ge-roosterde cashewnoten werden geleverd door Intersnack, Doetichem, en het NIZO Food Research Centrum, Ede, bereidde de matrix. De DBPGVP werd uitgevoerd in 8 stappen (1, 3, 10, 30, 100, 300, 1.000, 1.736 mg cashewnoot-eiwit). De kinderen die reageerden op de eerste stap (1 mg cashewnoot-eiwit) werden geprovoceerd met lagere doses (0,01, 0,03, 0,1, 0,3, 1 en 3 mg cashewnoot-eiwit). Na de DBPGVP met cashewnoot werden kinderen met een cosensibilisatie voor pistachenoot gevraagd voor een aanvullende DBPGVP met pistachenoot en/of een open voedselprovocatie met mango. Alle kinderen ontvingen de Food Allergy Quality of Life Questionnaire (FAQLQ) voor en 6 maanden na de provocatie. Kinderen met een negatieve provocatie-uitslag werden geadviseerd cashewnoot te introduceren en naar aanleiding van dit advies werd op een later moment een vragenlijst over de introductie van de cashewnoten in het dieet aangeboden aan de deelnemers.

RESULTATEN

PERCENTAGE PATIËNTEN MET KLACHTEN, AARD VAN DE KLACHTEN EN DOSES WAARBIJ DE KLACHTEN OPTRADEN

In totaal deden er 179 kinderen met een cashewnootsensibilisatie mee aan de IDEAL-studie (mediane leeftijd 9,0 jaar; spreiding 2-17 jaar). Van deze kinderen hadden 137 (77%) een positieve DBPGVP-test. De kinderen met een positieve test hadden het frequentst maag-darmklachten (72%), gevolgd door klachten van de lippen en het mondslijmvlies (64%), roodheid en jeuk van de huid (28%), angio-oedeem (27%), urticaria (21%), oogklachten (19%), klachten van de bovenste (15%) en onderste (7%) luchtwegen. In totaal rapporteerde 46% van de kinderen subjectieve klachten na inname van de laagste provocatiedosis van 1 mg cashewnoot-eiwit en 11% ontwikkelde objectieve klachten op deze dosis. In totaal had 36% (49/137) van de kinderen een anafylactische reactie zoals gedefinieerd in de Guidelines for Food Allergy and Anaphylaxis van de EAACI.⁸ Van deze kinderen werd 6% (8/137) behandeld met adrenaline.

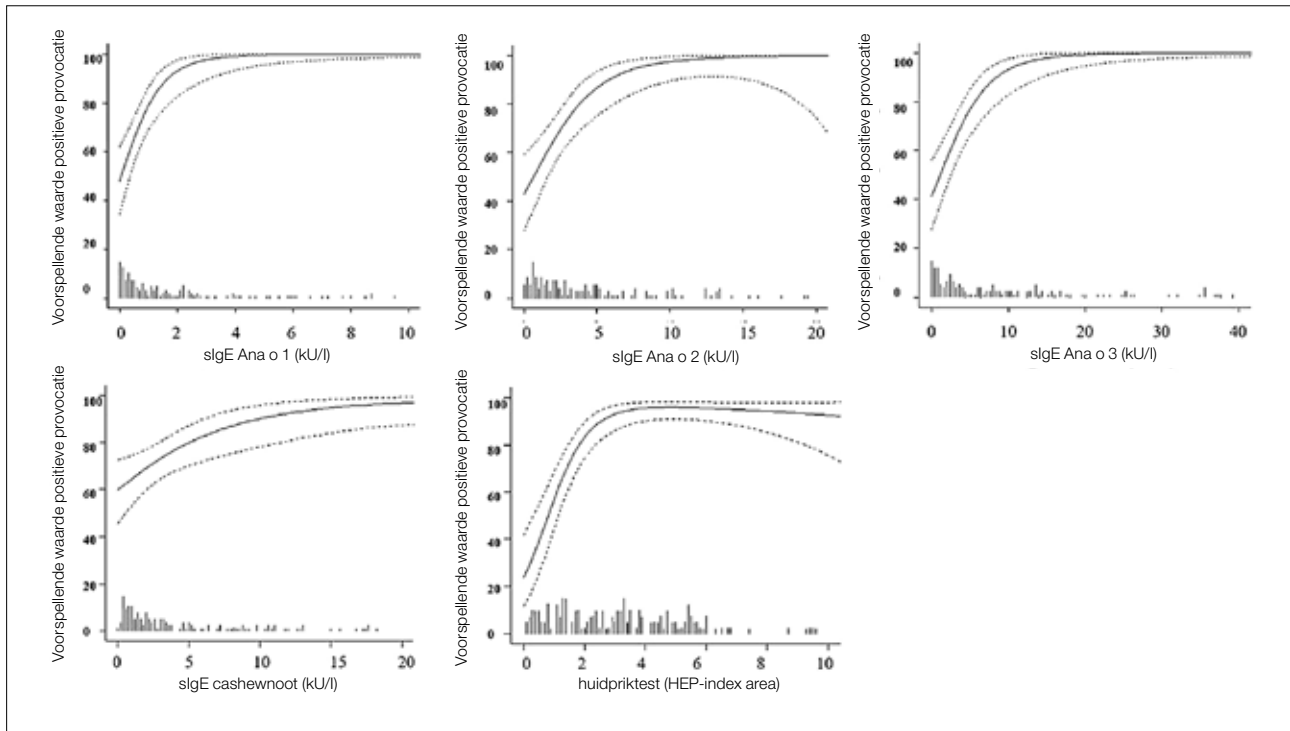
De uitlokkende dosering waarop 5%, 10% en 50% van de populatie reageerde met objectieve symptomen varieerde tussen de 0,8 en 1,6 mg (ED_{05}), 3,5 en 4,3 mg (ED_{10}) en 108 en 149,1 mg (ED_{50}) gebaseerd op de log-normal-, log-logistic- en Weibull-modellen. De laagste doses waarop lichte objectieve en subjectieve klachten ontstonden, waren respectievelijk 0,30 mg en 0,01 mg cashewnoot-eiwit.

DIAGNOSTISCHE VARIABELEN EN MODEL

De huidpriktest is een veel gebruikte methode in de diagnostiek van type I voedselallergische reacties. Het aflezen en interpreteren van de huidpriktest wordt echter op verschillende manieren gedaan. Met de IDEAL-studie konden wij aantonen dat de scanmethode voor het meten van de huidpriktest-resultaten nauwkeuriger is dan het meten van de gemiddelde diameter van de 'wheal'-oppervlakte. Hoewel de scanmethode nauwkeuriger is in het schatten van de 'wheal'-oppervlakte, bleek de gemiddelde diametermethode even goed bruikbaar om de uitkomst van de DBPGVP te voorspellen.⁹

De waarden van sIgE tegen de afzonderlijke Ana o-allergenen werden afzonderlijk en gecombineerd gebruikt om de uitslag van de provocatie met cashewnoot te voorspellen.

Er werd in de studie, zoals verwacht, een grotere kans op een positieve provocatie gezien bij stijgende sIgE-waarden tegen alle 3 de componenten Ana o 1, Ana o 2 en Ana o 3 afzonderlijk. De schattingen op een positieve provocatie liepen bij bepaalde sIgE-waarden op tot 100% (zie *Figuur 1*). Op basis van het sIgE tegen Ana o 1, 2 en 3 bleek beter onderscheid gemaakt te kunnen worden tussen cashewnootallergische en -tolerante patiënten (concordantie-index (c-index) respectie-



FIGUUR 1. Associatie tussen het gehalte sIgE tegen Ana o 1, 2 en 3, de waarde sIgE tegen cashewnoot en de huidpriktest en de kans op een positieve provocatietest.

velijk 0,87, 0,85 en 0,89) dan met sIgE tegen het volledige cashewnootallergeen en de huidpriktest (c-index respectievelijk 0,76 en 0,83). (De c-index is gelijk aan de 'area under the curve' in de ROC-curve voor dichotome uitkomsten.)

De componentanalyse is ook gebruikt in een model om de uitkomst van de cashewnootprovocatie te voorspellen. De modellen met het hoogst discriminerende vermogen werden gevonden met geslacht (meisjes hebben een grotere kans op klinisch relevante sensibilisatie), gecombineerd met Ana o 3-component met of zonder huidpriktest (c-index 0,90 met huidpriktest en 0,89 zonder huidpriktest). De modellen bleken sterker voorspellend te zijn dan de diagnostische tests afzonderlijk. Op basis van het model is een eenvoudig te gebruiken scoringssysteem ontwikkeld om het risico op een cashewnootallergie te berekenen voor gesensibiliseerde kinderen. In situaties waarin er beperkte mogelijkheden zijn voor de uitvoering van een DBPGVP met cashewnoot, kunnen de modellen en het scoringssysteem bruikbaar zijn om kinderen te identificeren met een kans op een positieve provocatie-uitkomst van $\geq 95\%$, waarbij de provocatietest minder waarschijnlijk het beleid verandert. In onze studie betrof dat een substantieel aantal kinderen (58/173 kinderen, 34%).

KRUISALLERGIE MET PISTACHENOOT EN MANGO

Ondanks het hoge percentage van 98% cosensibilisatie in de huidpriktest tussen cashewnoot en pistachenoet, bleek hier-

van maar een klein percentage (34%) klinisch relevant tijdens de DBPGVP met pistachenoet. Geen van de kinderen had een mango-allergie.

KWALITEIT VAN LEVEN

In de studie werd na de DBPGVP in vergelijking met daarvoor geen significante verbetering in kwaliteit van leven aangetoond, ongeacht het resultaat van de provocatie-uitslag.

INTRODUCTIE BIJ NEGATIEVE DBPGVP

Een succesvolle introductie (starten en blijven eten van cashewnoot op regelmatige basis) werd gerapporteerd door 13 kinderen (43%), gedeeltelijke introductie (het eten van sporen cashewnoot of cashewnoot verwerkt in andere voedingsmiddelen) door 6 kinderen (20%) en gefaalde introductie (nooit cashewnoten gegeten of eenmalig en daarna nooit meer geprobeerd) door 11 kinderen (37%). Succesvolle introductie bleek afhankelijk van het type geteste allergeen, de leeftijd en het geslacht. Jongens en kinderen op jongere leeftijd toonden een hoger percentage succesvolle introductie. Noten en pinda's worden minder vaak succesvol geïntroduceerd dan andere voedingsmiddelen, zoals melk en ei.^{10,11}

DISCUSSIE

Deze prospectieve studie met cashewnootgesensibiliseerde kinderen toonde aan dat bij een groot aantal patiënten de sensibilisatie ook klinisch relevant was (77%). Dit percentage

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 De cashewnoot is een zeer krachtig allergeen dat ernstige allergische reacties kan veroorzaken.**
- 2 Een pistachenootprovocatie is aanbevolen voor cashewnootgesensibiliseerde patiënten, omdat de klinische relevantie van de pistachenootsensibilisatie laag blijkt te zijn.**
- 3 Duidelijke en gestructureerde protocollen zijn noodzakelijk om het geteste voedingsmiddel succesvol te laten introduceren na een negatieve provocatie.**

is veel hoger dan in de eerder uitgevoerde cashewnootstudie, waar maar bij 8 van de 42 gesensibiliseerde patiënten een cashewnootallergie aangetoond werd. Verder toonde onze studie net als eerdere studies aan dat een kleine hoeveelheid cashewnoot voldoende is om een allergische reactie te veroorzaken. De ED₀₅ voor cashewnoot (objectieve symptomen) is laag vergeleken met de ED₀₅ voor ei (2,08 mg eiwit), hazelnoot (8,7 mg eiwit), pinda (18,9 mg eiwit) en melk (59,3 mg eiwit).¹²

Met de IDEAL-studie is aangetoond dat een scanmethode voor het meten van de huidpriktestresultaten de nauwkeurigste methode is in het meten van de 'wheal'-oppervlakte. Het bleek echter dat de diametermethode gemeten met een ROC-curve even goed bruikbaar was om de uitkomst van de DBPGVP te voorspellen als de scanmethode. De scan is echter een efficiëntere methode doordat de huidpriktestresultaten direct digitaal en eenvoudig aan het elektronisch patiëntendossier te koppelen zijn. In onze studie is gebruikgemaakt van de scanmethode.

Met de variabelen geslacht, Ana o 3 en de huidpriktest kon cashewnootallergie het beste worden voorspeld. Externe validatie van het model dient plaats te vinden om te kunnen extrapoleren naar andere patiëntenpopulaties.

Verder bleek maar een klein percentage (34%) van de cashewnootgesensibiliseerde patiënten een klinisch relevante pistachenootallergie te hebben. Daardoor is een DBPGVP met pistachenoot sterk aan te bevelen bij een sensibilisatie voor pistachenoot bij cashewnootgesensibiliseerde kinderen om te voorkomen dat onterecht wordt geadviseerd pistache te mijden in het dieet.

We hebben geen effect van de provocatie kunnen vaststellen op de kwaliteit van leven. Dit is in tegenstelling tot eerder uitgevoerde studies met andere allergeen.^{13,14} Mogelijke redenen zijn dat de cashewnoot relatief gemakkelijker te vermijden is en dat onze studie geïnitieerd is door de onderzoekers en niet door de patiënt zelf, zoals in eerdere studies het geval was. Mogelijk hebben deze factoren bijgedragen aan de relatief goede kwaliteit van leven van de kinderen voor de start van de studie.

Het percentage kinderen dat na een negatieve provocatietest een succesvolle introductie had, bleek laag te zijn (43%). Ook eerdere studies toonden aan dat lang niet alle adviezen tot introductie na een negatieve voedselprovocatie leidden tot introductie van het allergeen in de voeding.^{10,15-16} Wij adviseren daarom een duidelijk en gestructureerd protocol met daarin opgenomen uitleg over het doel van de provocatie en advies over de beoogde introductie en follow-up om onnodige provocaties te voorkomen en introductie te bevorderen.

CONCLUSIE

De belangrijkste conclusies van dit proefschrift zijn:

1. De klinische relevantie van de cashewnootsensibilisatie is hoog (77%) en een minimale hoeveelheid van 0,01 mg cashewnooteiwit kan allergische klachten veroorzaken.
2. Een sterk voorspellend model voor cashewnootallergie, met geslacht, component Ana o 3 en de huidpriktest als voorspellende variabelen, kon worden ontwikkeld. Externe validatie is nodig om het model te kunnen gebruiken bij andere patiëntenpopulaties.
3. Ondanks het hoge percentage cosensibilisatie in de huidpriktest van 98% tussen cashewnoot en pistachenoot, blijkt een pistachenootallergie in deze groep maar bij 34% van de kinderen voor te komen.
4. De cashewnootallergische patiënten in onze studie ervoeren geen significante verbetering van de kwaliteit van leven ongeacht de uitslag van de provocatie.
5. Deze studie toont een hoog percentage patiënten met een niet-succesvolle introductie (37%) van cashewnoot na een negatieve provocatie.

REFERENTIES

1. Clark AT, Anagnostou K, Ewan PW. Cashew nut causes more severe reactions than peanut: case-matched comparison in 141 children. *Allergy* 2007; 62:913-6.
2. Willison LN, Tawde P, Robotham JM, et al. Pistachio vicilin, PIs v 3, is immunoglobulin E-reactive and cross-reacts with the homologous cashew allergen, Ana o 1. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1229-38.

3. Noorbakhsh R, Mortazavi SA, Sankian M, et al. Pistachio allergy-prevalence and in vitro cross-reactivity with other nuts. *Allergol Int* 2011;60:425-32.
4. Van der Valk JP, Dubois AE, Gerth van Wijk R, et al. Systematic review on cashew nut allergy. *Allergy* 2014;69:692-8.
5. Rance F, Bidat E, Bourrier T, et al. Cashew allergy: observations of 42 children without associated peanut allergy. *Allergy* 2003;58:1311-4.
6. Reitsma M, Bastiaan-Net S, Sforza S, et al. Purification and characterization of *Anacardium occidentale* (cashew) allergens Ana o 1, Ana o 2 and Ana o 3. *J Agric Food Chem* 2016;64:1191-201.
7. Vlieg-Boerstra BJ, Herpertz I, Pasker L, et al. Validation of novel recipes for double-blind, placebo-controlled food challenges in children and adults. *Allergy* 2011;66:948-54.
8. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilo MB, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014;69:1026-45.
9. Van der Valk JP, Gerth van Wijk R, Hoorn E, et al. Measurement and interpretation of skin prick test results. *Clin Transl Allergy* 2016;6:8.
10. Van der Valk JP, Gerth van Wijk R, Vergouwe Y, et al. Failure of introduction of food allergens after negative oral food challenge tests in children. *Eur J Pediatr* 2015;174:1093-9.
11. Van der Valk JP, Gerth van Wijk R, Dubois AE, et al. Failure of introduction of cashew nut after a negative oral food challenge test in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27:654-8.
12. 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.
13. DunnGalvin A, Cullinane C, Daly DA, et al. Longitudinal validity and responsiveness of the Food Allergy Quality of Life Questionnaire - Parent Form in children 0-12 years following positive and negative food challenges. *Clin Exp Allergy* 2010;40:476-85.
14. Van der Velde JL, Flokstra-de Blok BM, De Groot H, et al. Food allergy-related quality of life after double-blind, placebo-controlled food challenges in adults, adolescents, and children. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1136-43.
15. Eigenmann PA, Caubet JC, Zamora SA. Continuing food-avoidance diets after negative food challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:601-5.
16. Van Erp FC, Boot J, Knulst AC, et al. Reintroduction failure after negative peanut challenges in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:580-5.

ONTVANGEN 22 DECEMBER 2016, GEACCEPTTEERD 10 MAART 2017.