

Preventie van voedselallergie: vermijden is niet goed, tenzij het echt moet

Preventing food allergy: avoid avoidance

Dr. T. Klok¹, D.H.J. Verhoeven²

SAMENVATTING

Waar de preventie van IgE-gemedieerde voedselallergie tot 2008 gericht was op het vermijden van hoog-allergene voedingsmiddelen, is deze gedachte nu 180 graden gedraaid. De huidige hypothese is dat primaire sensibilisatie voor voedselallergenen plaatsvindt via de (niet-intacte) huid, met name bij kinderen met eczeem. Vroege expositie via de gastro-intestinale route geeft minder risico op sensibilisatie en heeft in een aantal studies een duidelijk preventief effect op het ontwikkelen van een voedselallergie. Met name voor pinda en verhit (maar geen rauw) ei laten interventiestudies zien dat er een duidelijke risicoreductie bereikt kan worden door vroege orale introductie van het allergeen, vooral bij kinderen met een hoog risico op een voedselallergie. De praktische implicatie van deze observatie roept vragen op over de veiligste en efficiëntste methode waarop vroege introductie bij zuigelingen met een hoog risico kan plaatsvinden. Er is echter genoeg bewijs voor de stelling dat het niet tijdig introduceren van hoog-allergene bijvoeding tot een verhoogde kans op voedselallergieën leidt, waarvoor op dit moment nog geen curatieve behandeling is.

(NED TIJDSCHR ALLERGIE & ASTMA 2017;17:157-165)

SUMMARY

The current strategies in preventing IgE mediated food allergies have drastically changed compared to before 2008. Until then, avoidance was the key strategy. The current hypothesis is that primary sensitization to food allergens mainly occurs through the (non-intact) skin, especially in infants with eczema. Early gastro-intestinal exposure of allergens reduces the risk of sensitization and, as several intervention studies have shown, reduces the risk of developing food allergy. Intervention studies have shown a reduced incidence (up to 80% reduction for peanut) of peanut allergy and egg allergy by early oral exposure to the allergen, especially in those infants at high risk for food allergy. The practical implication of these observations raises questions about the safest and most effective strategy to achieve early introduction in a large group of infants at risk for food allergy. There is enough evidence that avoidance of allergens increases the risk of food allergies, for which currently no curative treatment is available.

INLEIDING

Na jaren van weinig zicht op mogelijkheden om de opmars van atopische aandoeningen een halt toe te roepen, is er weer hoop, vooral voor de preventie van IgE-gemedieerde voedsel-

allergie. In dit artikel wordt teruggeblikt op eerdere preventieve maatregelen, die beperkt onderbouwd waren met wetenschappelijk bewijs en rationale. Vervolgens worden de huidige wetenschappelijke concepten over het ontstaan van voed-

¹kinderarts-fellow kinderallergologie, UMC Utrecht – Wilhelmina Kinderziekenhuis, ²kinderarts-allergoloog, Afdeling Kindergeneeskunde en Allergologie, Reinier de Graaf Gasthuis, Delft.

Correspondentie graag richten aan: dr. T. Klok, UMC Utrecht – Wilhelmina Kinderziekenhuis, Lundlaan 6, 3584 EA Utrecht, e-mailadres: contact@tedklok.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: kippenei, pinda, preventie, voedselallergie, vroege introductie, zuigelingen.

Keywords: early introduction, food allergy, henn's egg, infants, peanut, prevention.

selallergie en de bijbehorende klinische studies naar preventieve maatregelen besproken. Tot slot volgen suggesties over toepassing van deze nieuwe kennis in de dagelijkse praktijk. Het zal duidelijk worden dat artsen die zuigelingen met eczeem behandelen in gesprek moeten met de ouders over tijdige introductie van hoog-allergene (bij)voeding. Dat gesprek niet voeren is een gemiste kans.

VOEDSELALLERGIE: HET WESTERSE PERSPECTIEF

Terwijl voedselallergie halverwege de vorige eeuw nog een relatieve zeldzaamheid was, wordt er de laatste decennia een duidelijke toename waargenomen (in een Amerikaans vragenlijstonderzoek van 3,4% in 1997-1999 naar 5,1% in 2009-2011).¹ Op dit moment krijgt ongeveer 1 op de 20 kinderen op jonge leeftijd een voedselallergie.^{2,3} Voor een aantal allergenen, zoals koemelk en kippenei, ontstaat vaak tolerantie in de eerste levensjaren. Daarom is de prevalentie van voedselallergie onder schoolgaande kinderen lager en komt een allergie voor pinda en noten bij hen verhoudingsgewijs meer voor. Maar ook de prevalentie onder deze kinderen is gestegen, een fenomeen dat in alle landen met een westerse levensstijl wordt gezien.¹ Een goed onderbouwde verklaring voor de toename van voedselallergie (parallel aan andere atopische aandoeningen) ontbreekt. Behalve de algemene toename van allergieën, zijn er ook specifieke toenames door veranderde eetgewoonten. Zo is de wereldwijde productie en de consumptie van de sterk allergene cashewnoot in de afgelopen decennia fors gestegen. Binnen landen met een westerse levensstijl zijn er echter grote verschillen in de prevalentie van voedselallergie. Dit heeft tot gevolg dat studies naar voedselallergie kritisch beoordeeld moeten worden op toepasbaarheid in de Nederlandse praktijk.

PREVENTIEVE MAATREGELEN UIT DE OUDE DOOS

De belangrijkste maatregelen ter preventie van voedselallergie die tot begin deze eeuw werden genomen, waren late introductie van allergenen in de bijvoeding en zo mogelijk 6 maanden continueren van borstvoeding. Het vermijden van allergenen begon op jonge leeftijd: veel zuigelingen met atopische ouders kregen hypoallergene zuigelingenvoeding op basis van partieel gehydrolyseerde melkeiwitten. Goede studies naar het effect van hypoallergene zuigelingenvoeding volgden later en lieten geen substantieel positief effect zien, zeker niet als kinderen werden vervolgd tot het 6^e levensjaar.⁴ Gedurende het 1^e jaar werd de voeding langzaam uitgebreid, waardoor sterk allergene producten vaak pas na het 1^e levensjaar voor het eerst werden genuttigd. Dit leidde tot fenomenen als de pindavrije kinderopvang in het Verenigd

Koninkrijk. Het is een opmerkelijke constatering dat deze adviezen, die wereldwijd door gezondheidswerkers zijn verstrekt, haaks staan op de huidige inzichten in het ontstaan van voedselallergie. De praktijk van vermijden heeft de opkomst van voedselallergie niet weten te voorkomen en heeft misschien bijgedragen aan een toename van de prevalentie van voedselallergie.⁵ Sinds 2008 is de maatregel van late introductie wereldwijd losgelaten en sinds 2012 kent Nederland de huidige jeugdgezondheidszorgrichtlijn 'Voeding en eetgedrag', waarin wordt geadviseerd om vanaf de leeftijd van 4 maanden bijvoeding te starten zonder een advies te geven over hoog-allergene voedingsmiddelen.

HUIDIGE INZICHTEN IN HET ONTSTAAN VAN VOEDSELALLERGIE

Sensibilisatie voor vele voedselproducten wordt frequent gezien bij kinderen met eczeem, en zuigelingen met ernstig eczeem hebben een sterk verhoogd risico op een voedselallergie.⁶ Deze bevindingen suggereren al dat de co-incidentie van eczeem en voedselallergie verder reikt dan alleen een gezamenlijke atopische aanleg. Ouders denken vaak dat eczeem de uiting is van een voedselallergie, maar dat blijkt vrijwel nooit zo te zijn. Voor eczeem als oorzaak van voedselallergie zijn inmiddels veel bewijzen. De huidige gangbare theoretische onderbouwing hiervoor is dat de omgeving waarin het immuunsysteem voor het eerst wordt blootgesteld aan een allergeen sterk bepalend is voor de aard van de reactie: tolerantie of allergie. Bij zuigelingen met eczeem is de kans groot dat deze eerste expositie via de verstoorde, niet-intacte huid(barrière) gaat, zonder dat er tegelijkertijd expositie is via de darm. Contact met een lage dosis voedselallergenen via de huid is er ruimschoots, ook als voedsel niet gegeten wordt. Zo is pinda-allergeen aantoonbaar in de wieg als er pinda wordt geconsumeerd in het gezin.^{3,7} Door de verminderde barrièrefunctie van de eczematuze huid is immunologische blootstelling dan een feit. Mede door de interleukines in de ontstoken huid en de verhoogde staat van paraatheid van antigeen presenterende cellen in de huid, die veel co-stimulatoire moleculen tot expressie brengen in de pro-inflammatoire omgeving van eczeem, is de kans op de productie van IgE tegen voedsel sterk vergroot. Deze vroege sensibilisatie zou theoretisch te voorkomen zijn door intensieve eczeemtherapie en door vroege gastro-intestinale blootstelling. Het gastro-intestinale immuunsysteem is immers veel meer gericht op het ontwikkelen van tolerantie voor allergenen. Deze theorie is pathofysiologisch nog niet sluitend bewezen, maar resultaten uit klinische studies ondersteunen de uitgangspunten hiervan. Inmiddels hebben meer dan 10.000 zuigelingen deelgenomen aan studies naar het effect van dergelijke vroege orale blootstelling.

TABEL 1. Studies naar het effect van vroege introductie van voedsel op het ontstaan van voedselallergie.

Uitkomst	Relatief risico (95% BI)	Studie
Ei-allergie		
Perkin et al. ³ 2016	0,69 (0,40-1,18)	EAT
Natsume et al. ⁹ 2016	0,22 (0,09-0,54)	PETIT
Tan et al. ¹⁰ 2016	0,59 (0,25-1,37)	BEAT
Palmer et al. ¹¹ 2013	0,65 (0,38-0,87)	STAR
Bellach et al. ¹² 2015	2,20 (0,20-23,97)	HEAP
Random-effectmodel⁸	0,56 (0,36-0,87)	
Pinda-allergie		
Perkin et al. ³ 2016	0,49 (0,20-1,19)	EAT
Du Toit et al. ⁶ 2016	0,19 (0,10-0,36)	LEAP
Random-effectmodel⁸	0,29 (0,11-0,74)	
Melkallergie		
Perkin et al. ³ 2016	0,79 (0,18-3,50)	EAT
Lowe et al. ¹³ 2011	0,74 (0,26-2,10)	
Random-effectmodel⁸	0,76 (0,32-1,78)	

ONDERZOEK NAAR EFFECT VAN VROEGE INTRODUCTIE VAN ALLERGENEN: INTERVENTIESTUDIES

Een recente review naar vroege introductie van hoog-allergeen voedsel beschrijft 15 klinische interventiestudies met ruim 10.000 deelnemers.⁸ Meta-analyse van 5 recente studies naar de vroege introductie van ei en 2 studies naar de vroege introductie van pinda toont een positief effect van vroege introductie op het voorkomen van een provocatiebewezen voedselallergie. In 2 studies naar koemelk werd geen bewijs gevonden voor een positief effect, andere voedselproducten zijn nauwelijks onderzocht (zie Tabel 1).

PINDA

De LEAP-studie en de EAT-studie zijn de zeer bekende klinische interventiestudies uit het Verenigd Koninkrijk van dezelfde onderzoeksgroep naar de vroege introductie van (onder andere) pinda.^{3,6} Deze studies vullen elkaar goed aan.

De LEAP-studie includeerde een hoog-risicopopulatie van 640 zuigelingen met ernstig eczeem en/of kippenei-allergie en bereikte een hoge therapietrouw (>98%) voor het wel of niet introduceren van pinda vanaf de leeftijd van 4-6 maanden versus vermijden tot de leeftijd van 5 jaar. Dit onderzoek is daarmee een gedegen studie naar het principe van vroege introductie in een hoog-risicopopulatie. De EAT-studie vond juist plaats in de algemene populatie, waarbij onder het geven

van borstvoeding tussen 3 en 6 maanden werd geprobeerd om 6 allergenen te introduceren versus exclusief borstvoeding tot 6 maanden. De mate waarin de adviezen van de onderzoekers werden opgevolgd varieerde in deze studie juist sterk door een beperkte therapietrouw. Daarmee is dit een minder sterke studie naar het principe van vroege introductie, maar geeft de EAT-studie wel inzicht in de relatie tussen dosis en het preventieve effect.

De LEAP-studie vond een zeer sterke preventieve werking van vroeg starten met pinda, met een relatief risico van 0,19. Van de 319 kinderen die vroeg startten met pinda hadden slechts 20 kinderen na 5 jaar een pinda-allergie, ten opzichte van 108 van de 321 kinderen die pinda bleven mijden. Van de zuigelingen die bij aanvang van de studie geen pinda-allergie hadden en wekelijks de voorgeschreven hoeveelheid pinda kregen, ontwikkelde slechts 0,3% een pinda-allergie. Het preventieve effect was het grootst bij kinderen met een zwakke sensibilisatie (tot 4 mm in de huidtest), en een negatieve pindaprovocatie. Het risico in deze groep kinderen die daadwerkelijk pinda gingen eten (per-protocolanalyse) nam af van 34% in de vermijdingsgroep naar 0% in de vroege introductiegroep. Verder nam het preventieve effect af met de leeftijd: bij zuigelingen tussen 6 en 12 maanden oud is het risico op pinda-allergie 5 tot 10%, toenemend met de leeftijd. Bij kinderen met een sterke sensibilisatie is het effect helaas niet bepaald: zij werden uitgesloten van studie-

deelname. Wel bleek na 5 jaar dat 78% van deze groep een met provocatie bewezen pinda-allergie had.

Ook in de algemene populatie blijkt vroeg starten met pinda relevant. De EAT-studie toonde een (niet significante) halvering van het risico op een pinda-allergie in de interventiegroep. De therapietrouw in deze groep was laag. Van de zuigelingen die wel de voorgeschreven hoeveelheid pinda kregen ontwikkelde geen enkel kind een pinda-allergie. Van de zuigelingen die pinda meden ontwikkelde 2,5% een allergie. Er was een duidelijke dosis-responsrelatie: hoe dichter de wekelijkse inname van pinda de 2 gram naderde (ongeveer 2/3 ruim besmeerde boterham met pindakaas), hoe kleiner de kans op een allergie.

Onlangs werden resultaten van de LEAP-on-studie gepubliceerd waarin beschreven wordt hoe het preventieve effect van vroege introductie blijft bestaan ook als kinderen een jaar lang niet worden blootgesteld aan pinda.¹⁴ Daarmee lijkt het bewijs geleverd te zijn dat er geen sprake is van desensibilisatie, maar daadwerkelijke tolerantieontwikkeling.

KIPPENEI

Studies naar kippenei zijn uitgevoerd in zowel hoog-risicopopulaties (eczeem) als in de normale populatie zuigelingen vanaf een leeftijd van 4 maanden. De meeste studies vonden een klein positief effect voor vroege introductie, met als uitzondering één Duitse studie die juist een hogere prevalentie van kippenei-allergie vond bij kinderen die ei vroeg introduceerden. Meta-analyse toonde een relatief risico van 0,56 in het voordeel van vroege introductie (zie *Tabel 1* op pagina 159).

Voor de interpretatie van deze wisselende resultaten is het belangrijk om te realiseren dat ei een sterk wisselende allergeniciteit heeft, afhankelijk van de mate van verhitting. Een verschil dat klinisch zeer relevant is: 75 tot 80% van de kinderen met een allergie voor rauw of gekookt ei is tolerant voor het zogenoemde hoog-verhitte ei ('baked egg') in producten die gebakken zijn in een oven, zoals koek of cake.^{15,16}

In de meeste studies (Australische STAR- en BEAT-studies en de Duitse HEAP-studie) is zowel voor de vroege introductie als voor de provocatie gebruikgemaakt van ei met een zeer hoge allergeniciteit: gepasteuriseerd (rauw-)eipoeder.¹⁰⁻¹² Door gebruik te maken van deze hoog-allergene vorm van ei treedt er mogelijk een overschatting op van het aantal zuigelingen dat een klinisch relevante voedselallergie voor kippenei ontwikkelt. De studies waarin rauw-eipoeder is gebruikt, laten wisselende resultaten zien betreffende het preventieve effect en bovendien werd een hoog percentage van anafylaxie gerapporteerd bij gebruik van rauw-eipoeder (STAR- en HEAP-studies).^{11,12}

Er zijn twee studies die gebruikgemaakt hebben van verhit ei bij vroege introductie van kippenei: de eerder genoemde EAT-studie en de PETIT-studie.⁹ De PETIT-studie uit Japan is een dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie waarin 121 kinderen van 6 tot 9 maanden oud met eczeem 50 mg verhit-eipoeder (overeenkomend met 15 minuten gekookt ei) en van 10-12 maanden 250 mg verhit-eipoeder per dag kregen versus placebo.⁹ Het risico op een met provocatie bewezen kippenei-allergie op de leeftijd van 12 maanden daalde van 38% naar 8% in de intention-to-treatgroep (relatieve risico 0,22). Deze studie moest vroegtijdig gestaakt worden vanwege de significante reductie van kippenei-allergie door vroege introductie. Deze bevinding wordt ondersteund door de EAT-studie, waarin ook een preventief effect van vroege introductie van gekookt ei werd gevonden.³ Deze studie kenmerkt zich door een beperkte therapietrouw voor de inname van ei. Deze wisselende therapietrouw toonde een toenemend preventief effect van opklimmende hoeveelheden kippenei per week met een maximaal effect van een dosis van ongeveer 2/3 ei per week (circa 4 gram eiwit). Deze dosis-responscurve is een observatie die de hypothese van het preventieve effect van vroege introductie van kippenei ondersteunt. Zowel in de EAT- als in de PETIT-studie was geen sprake van anafylaxie, in tegenstelling tot de studies die rauw-kippeneipoeder gebruiken.

OVERIGE VOEDINGSMIDDELEN

De EAT-studie onderzocht niet alleen het effect van vroege introductie van kippenei en pinda, maar ook van koemelk, tarwe, vis en sesam. Van deze laatste voedingsmiddelen werd geen preventief effect gevonden, wat voor een groot deel te verklaren is door de lagere prevalentie van allergie voor de betreffende allergenen (met uitzondering van koemelk), en daarmee onvoldoende power van de studie om een verschil aan te tonen.

ONDERZOEK NAAR EFFECT VAN VROEGE INTRODUCTIE VAN ALLERGENEN: OVERIG BEWIJS

OBSERVATIONELE STUDIES

Naast de interventiestudies zijn er 13 observationele studies naar het tijdstip van introductie van koemelk, kippenei, vis, noten, tarwe en soja en het voorkomen van voedselallergie. Deze studies kennen een hoog risico op bias en de uitkomst voedselallergie is deels gebaseerd op anamnestiche gegevens en niet op provocaties. Deze studies laten geen verschil zien in het tijdstip van introductie van voeding en het risico op voedselallergie, behalve voor kippenei. Hiervoor werd een relatief risico gevonden van 0,29 (0,15-0,56) in het voordeel van vroege introductie.¹⁷

SENSIBILISATIE ALS UITKOMSTMAAT

Vanwege de bewerkelijkheid van voedselprovoCATIES hebben veel studies naar voedselallergie sensibilisatie voor het betreffende voedselallergeen als uitkomstmaat. Natuurlijk komt sensibilisatie niet overeen met het hebben van een voedselallergie, maar het is zeker gerelateerd aan het risico op het hebben van een voedselallergie. Het lijkt aannemelijk dat bij een hoger percentage gesensibiliseerde kinderen, het aantal kinderen met een voedselallergie ook toeneemt. In 17 interventiestudies en 20 observationele studies werd vroege introductie van voeding en het risico op sensibilisatie onderzocht. Bij de interventiestudies zijn een aantal eerder genoemde studies met uitkomst voedselallergie (zoals de LEAP-studie) inbegrepen. Deze studies laten nauwelijks statistisch significante verschillen zien, de verschillen die worden gevonden zijn overwegend in het voordeel van vroege introductie. De vroege introductie van vis werd onderzocht in 3 grote cohortstudies in Azië. Deze studies toonden een beschermend effect van het vroeg eten van vis op sensibilisatie voor alle soorten voeding.⁸

VROEGE INTRODUCTIE: VOOR ALLE ZUIGELINGEN?

Voor het theoretische model dat sensibilisatie via de huid voorkomen kan worden door vroege introductie is voor enkele allergenen ruimschoots bewijs. Vanuit dit theoretische model bezien, zou dit effect zich vooral voordoen bij zuigelingen met eczeem. De solide studies naar pinda tonen inderdaad een groot preventief effect van vroege introductie bij een hoog-risicopopulatie. Maar ook in standaard-risicopopulaties worden aanwijzingen gevonden voor een effect van vroege introductie van pinda en ei. Met name de EAT-studie toont een lagere kans op voedselallergie bij kinderen die het voedingsmiddel volgens studievoorschrift kregen, alhoewel deze studie beperkt wordt door matige therapietrouw. Deze uitkomst was mogelijk om deze reden niet significant in de intention-to-treatanalyse van de gehele groep deelnemers. Een mogelijke verklaring voor een effect van vroege introductie in een standaard-risicopopulatie is dat nog altijd 8-15% van de zuigelingen eczeem heeft. Maar ook kinderen zonder eczeem kunnen een voedselallergie ontwikkelen. Mogelijk heeft vroege orale expositie ook een effect op de verdere multifactoriële origine van voedselallergie (onder andere (epi)genetische predispositie en microbiom).

Inmiddels heeft het National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) in de Verenigde Staten een richtlijn uitgevaardigd betreffende de introductie van pinda in de bijvoeding. Voor kinderen zonder eczeem of met licht tot matig eczeem wordt geadviseerd om rond de leeftijd van 6 maanden in de thuissituatie pinda te introduceren in een voor de

BOX 1. SAMENVATTING VAN DE ADVIEZEN OVER VROEGE INTRODUCTIE VAN DE SECTIE KINDERALLERGOLOGIE VAN DE NEDERLANDSE VERENIGING VOOR KINDERGENEESKUNDE

- **Adviseer vroege introductie van voeding bij alle kinderen**
 - Bij voorkeur op de leeftijd van 4-8 maanden
- **Geef actieve begeleiding aan ouders met kinderen met matig tot ernstig eczeem**
 - Focus op introductie van hoog-allergene voeding inclusief pinda en ei
 - Streef naar introductie op de leeftijd van 4-6 maanden
 - Geef thuis, in kleine doseringen, met opklimmend schema
 - Vervolg met wekelijkse inname van deze producten
- **Indien thuisintroductie niet kan vanwege een hoog risico op een allergische reactie, zoals ingeschat door een arts of ervaren door ouders:**
 - Overleg met kinderarts of allergoloog voor verrichten van huidpriktest en/of klinische introductie

zuigeling geschikte voedingsmatrix. Bij kinderen met ernstig eczeem of bewezen kippen-ei-allergie wordt geadviseerd om tussen de leeftijd van 4 tot 6 maanden pinda te introduceren met de aanbeveling om sensibilisatie-onderzoek, gevolgd door provocatie te overwegen.¹⁸ In Australië daarentegen is een nationale consensus gepubliceerd die adviseert om vanaf 4-6 maanden bijvoeding te introduceren, en alle hoog-allergene bijvoeding voor de leeftijd van 1 jaar te introduceren, zonder vooraf te testen.¹⁹ Afzonderlijke nationale instituten komen dus tot uiteenlopende adviezen over de preventie van voedselallergie.

De Sectie Kinderallergologie van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) heeft onlangs een advies vastgesteld getiteld 'Vroege introductie van hoog-allergene voeding bij zuigelingen ter preventie van voedselallergie' (zie Box 1). Bij dit advies worden ook praktische introductieschema's aangeleverd om pinda en kippen-ei in een leeftijdsadequate matrix aan jonge zuigelingen aan te bieden in een opklimschema van 10 tot 2.000 mg allergeenewit in 6 stappen.

vroegE Introductie: veilig?

Anafylactische reacties deden zich niet voor bij zuigelingen die vroeg hoog-allergene voeding kregen in de LEAP- en de EAT-studie.^{3,6} In de LEAP-studie waren kinderen met ernstig eczeem en een positieve huidpriktest van > 4 mm uitgesloten van deelname. Voor deze groep is, op basis van de LEAP-studie, geen uitspraak te doen over veiligheid van thuisintroductie. In de EAT-studie ondergingen kinderen met een positieve huidpriktest een voedselprovocatie voorafgaand aan introductie thuis. Enkele kinderen vertoonden een allergische reactie op deze test, met voornamelijk huidsymptomen. Blootstelling aan het hoog-allergene gepasteuriseerde rauwe kippenei op jonge leeftijd is wel geassocieerd met het optreden van anafylaxie.^{8,12} De auteurs van de twee studies die verhit kippenei gebruikt hebben voor vroeger introductie (PETIT- en EAT-studie) rapporteerden geen anafylaxie bij introductie.^{3,9} Op basis van de huidige literatuur is het gebruik van rauw kippenei af te raden.

Praktische Adviezen (zie Box 1)

Moedig ouders aan om de hoog-allergene voedselproducten op jonge leeftijd te introduceren. Dit advies is vooral van belang bij zuigelingen met een matig tot ernstig eczeem of een bekende voedselallergie. Deze zuigelingen hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van een voedselallergie, vooral als er niet vroeg wordt geïntroduceerd. Een voedselallergie kan echter al in het eerste levensjaar ontstaan, voorafgaand aan de eerste inname. Dit betekent dat de eerste inname van een nieuw product gepaard kan gaan met een allergische reactie. Meestal zijn deze reacties niet levensbedreigend van aard, maar anafylactische reacties komen voor. Dit betekent dat samen met ouders een afweging gemaakt moet worden over hoe voedsel veilig geïntroduceerd kan worden, bijvoorbeeld met een thuisintroductieschema zoals ontwikkeld door de Sectie Kinderallergologie (dit verschijnt in de komende maanden op de website van de NVK onder 'Standpunten/Adviezen van sectie': www.nvk.nl/Kwaliteit/Standpunten.aspx). Belangrijke uitgangspunten daarbij zijn dat bij kinderen met zeer licht eczeem het risico vrijwel vergelijkbaar is met dat van gezonde zuigelingen (waarbij thuisintroductie algemeen als veilig wordt gezien). Het risico op een allergische reactie neemt toe naarmate het eczeem op jongere leeftijd is begonnen, met de ernst van het eczeem en met toenemende leeftijd. Bij kinderen met ernstig eczeem kan een (negatieve) huidpriktest bijdragen aan de beoordeling of thuisintroductie van hoog-allergeen voedsel veilig is.

Bij een positieve huidpriktest is de kans nog steeds groot dat er tolerantie is voor het voedingsmiddel. De LEAP-studie heeft laten zien dat juist bij kinderen met een lichte sensibi-

Box 2. Afwegingen om hoog-allergene voeding bij kinderen met ernstig eczeem thuis of in het ziekenhuis te introduceren

Het risico op allergische reacties bij thuisintroductie bij zuigelingen met ernstig eczeem wordt geschat op 5 tot 10% (op basis van de LEAP-studie en de positief voorspellende waarde van de huidtest voor pinda²⁰).

Verrichten van huidpriktests of eventueel een bepaling van specifiek IgE om vervolgens de gesensibiliseerde zuigelingen klinisch te provoceren is geïndiceerd indien:

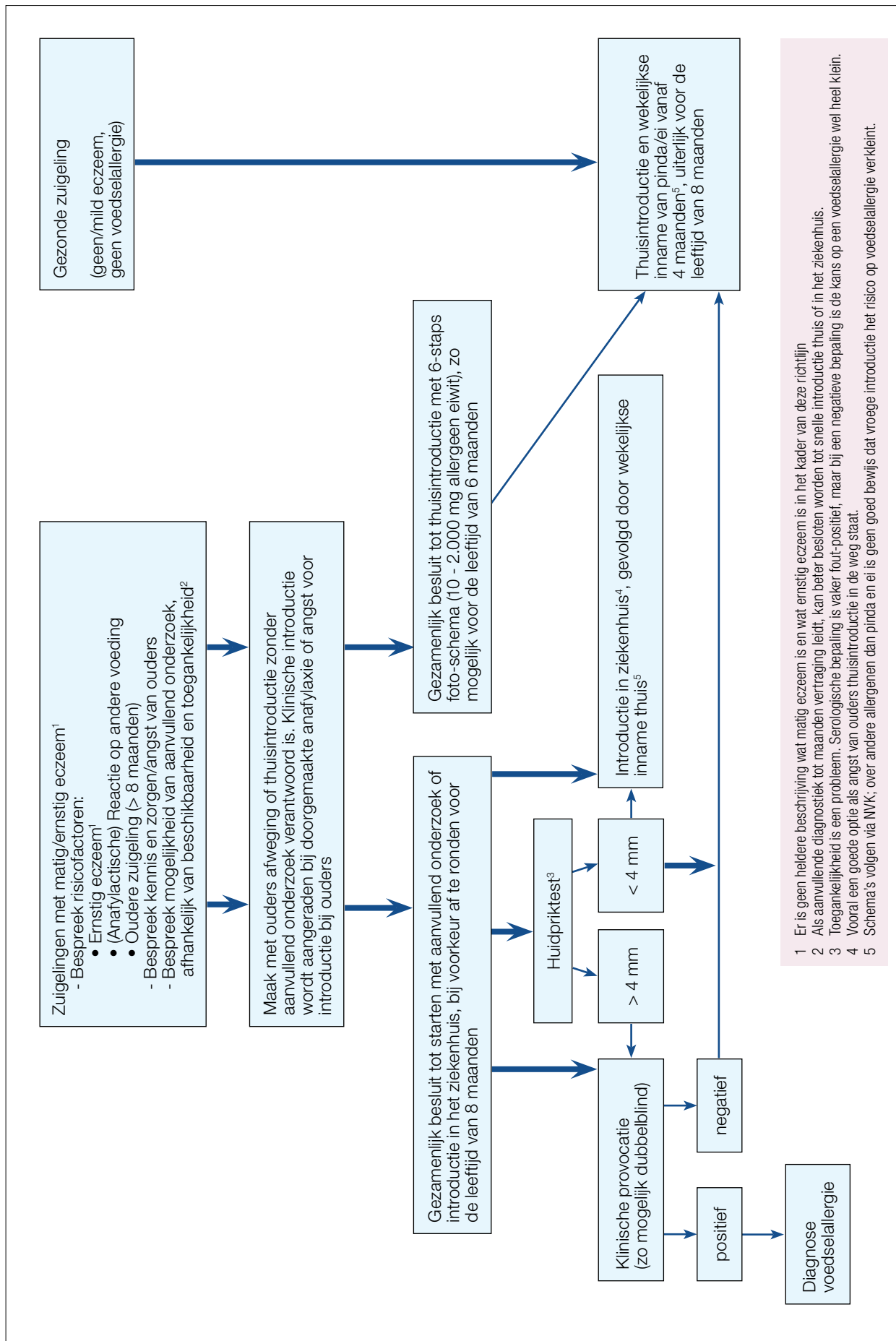
- de arts als uitgangspunt heeft dat elke potentiële allergische reactie thuis voorkomen dient te worden;
- ouders thuisintroductie niet aandurven zonder aanvullende diagnostiek;
- bij een kleine groep zuigelingen met al lang bestaand zeer ernstig eczeem, zeker als er ook sprake is van frequente luchtwegklachten.

Argumenten voor vroeger introductie thuis zonder aanvullend onderzoek:

- de lage kans op anafylactische reacties²¹;
- net als bij andere vormen van primaire preventie bewust het groepsbelang laten prevaleren boven het individuele belang;
- kiezen voor de preventiemethode met de beste balans tussen veiligheid en efficiëntie;
- het sterke preventieve effect van tijdige vroeger introductie maximaal willen benutten;
- potentieel vertraging van introductie door aanvullend onderzoek of provocatie mede door snel oplopen van de wachtlijst voor voedselprovocaties als vele zuigelingen met eczeem huidpriktests ondergaan

lisatie (huidpriktest tot 4 mm) vroeger introductie van pinda een voedselallergie kan voorkomen (34% allergie indien mijding versus 0% indien vroeger introductie). Een positieve huidpriktest vereist dus snelle klinische provocatie met het betreffende voedingsmiddel: plaatsing op een wachtlijst betekent mogelijk het voorbij laten gaan van de 'golden window' van tijdige gastro-intestinale blootstelling. Dit betekent dat het uitvoeren van huidpriktests alleen verdedigbaar is als

FLOWCHART. Introductie hoog allergene voeding.



1 Er is geen heldere beschrijving wat matig eczeem is en wat ernstig eczeem is in het kader van deze richtlijn
 2 Als aanvullende diagnostiek tot maanden vertraging leidt, kan beter besloten worden tot snelle introductie thuis of in het ziekenhuis.
 3 Toegankelijkheid is een probleem. Serologische bepaling is vaker fout-positief, maar bij een negatieve bepaling is de kans op een voedselallergie wel heel klein.
 4 Vooral een goede optie als angst van ouders thuisintroductie in de weg staat.
 5 Schema's volgen via NVK; over andere allergenen dan pinda en ei is geen goed bewijs dat vroege introductie het risico op voedselallergie verkleint.

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** Uitstellen van introductie van hoog-allergene voedingsmiddelen vergroot de kans op een voedselallergie, met name bij kinderen met eczeem.
- 2** Het preventieve effect van vroege introductie is aangetoond voor pinda en verhit (minimaal hardgekookt) kippenei.
- 3** Kinderen zonder eczeem of met licht/matig eczeem kunnen vanaf 4-6 maanden thuis (al dan niet met een introductieschema) ei en pinda introduceren.
- 4** Bij kinderen met ernstig eczeem moet de afweging met ouders gemaakt worden of sensibilisatie-onderzoek met vervolgens snelle klinische provocatie mogelijk en/of gewenst is, of dat ouders, aan de hand van een introductieschema, ei en pinda vanaf 4 tot 6 maanden thuis introduceren.

snelle provocatie aangeboden kan worden bij positieve uitslagen van de huidpriktests. Anders wordt juist de zuigelingen die het meeste baat hebben bij vroege introductie deze interventie onthouden, met een onbehandelbare voedselallergie tot gevolg. Dit geldt in nog sterkere mate voor sensibilisatieonderzoek door bepaling van het specifiek IgE. Deze bepaling heeft een lage specificiteit: veel kinderen met eczeem hebben een verhoogd gehalte specifiek IgE, met mogelijk nog veel meer provocaties tot gevolg. Het ontbreken van sensibilisatie sluit de aanwezigheid van een voedselallergie wel grotendeels uit.

Bij ieder kind met ernstig eczeem zal de kinderarts, dermatoloog of allergoloog samen met de ouders moeten besluiten tot tijdige diagnostiek en zo nodig provocatie of tot thuisintroductie aan de hand van een introductieschema en een plan voor toediening van noodmedicatie (zie Box 2 voor afwegingen). Onze ervaring is inmiddels dat de meeste ouders na goede voorlichting kiezen voor geleidelijke thuisintroductie. Indien ouders vroege introductie thuis niet aandurven, is ondersteuning door huidtests en zo nodig snelle provocatietests geïndiceerd, in ieder geval voor de leeftijd van 8 maanden (idealiter tussen 4-6 maanden). Verwijs hiervoor zo nodig naar een kinderarts-allergoloog of kinderarts met expertise in voedselallergie.

Op dit moment richten enkele kinderallergologiecentra zich op de ondersteuning van ouders bij de vroege introductie van hoog-allergene bijvoeding, al dan niet via klinische introductie. Wij moedigen die centra aan om hun data te verzamelen en te analyseren, zodat de keuze voor thuisintroductie of klinische provocatie met Nederlandse cijfers onderbouwd kan worden.

De introductie van hoog-allergeen voedsel uitstellen tot latere leeftijd is gecontra-indiceerd: daarmee hebben juist zuigelin-

gen met een matig tot ernstig eczeem of een bekende voedselallergie een sterk verhoogd risico op het ontwikkelen van een voedselallergie.

CONCLUSIE

Er is voldoende bewijs dat vroege introductie van pinda en verhit ei (minimaal hardgekookt) een preventief effect heeft op de incidentie van voedselallergie voor deze producten. Deze bevinding wordt gesteund door het inzicht dat vroege sensibilisatie via de huid voorkomen kan worden door tijdige blootstelling aan het allergeen via de gastro-intestinale mucosa. Deze theoretische onderbouwing suggereert dat dit ook opgaat voor ander voedsel, zoals noten en vis. Gedegen bewijs hiervoor ontbreekt, maar de kennis die er is vanuit observationele of sensibilisatiestudies laten in elk geval zien dat vroege introductie van hoog-allergeen voedsel geen verhoogd risico op voedselallergie geeft, in tegenstelling tot wat vroeger gesuggereerd werd.

REFERENTIES

1. Sicherer SH, Sampson HA. Food Allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:291-307.
2. Grimshaw KE, Bryant T, Oliver EM, et al. Incidence and risk factors for food hypersensitivity in UK infants: Results from a birth cohort study. *Clin Transl Allergy* 2016;6:1.
3. Perkin MR, Logan K, Tseng A, et al. Randomized trial of introduction of allergenic foods in breast-fed infants. *N Engl J Med* 2016;374:1733-43.
4. Boyle RJ, Ierodiakonou D, Khan T, et al. Hydrolysed formula and risk of allergic or autoimmune disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;352:i974.
5. Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Godbold JH, et al. US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *Allergy Clin Immunol* 2010;125:1322-6.
6. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al. Randomized trial of peanut consump-

- tion in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015;372:803-13.
7. Fox AT, Sasieni P, du Toit G, et al. Household peanut consumption as a risk factor for the development of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:417-23.
8. Ierodiakonou D, Garcia-Larsen V, Logan A, et al. Timing of allergenic food introduction to the infant diet and risk of allergic or autoimmune disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2016;316:1181-92.
9. Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, et al. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;389:276-86.
10. Tan JW, Valerio C, Barnes EH, et al. Early introduction of dietary egg reduces egg sensitization at 12 months of age in infants at risk of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(suppl 1):AB398.
11. Palmer DJ, Metcalfe J, Makrides M, et al. Early regular egg exposure in infants with eczema: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:387-92.
12. Bellach J, Schwarz V, Ahrens B, et al. Randomized placebo-controlled trial of hen's egg consumption for primary prevention in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1591-1599.e2.
13. Lowe AJ, Hosking CS, Bennett CM, et al. Effect of a partially hydrolyzed whey infant formula at weaning on risk of allergic disease in high-risk children: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:360-5.
14. Du Toit G, Sayre PH, Roberts G, et al. Effect of avoidance on peanut allergy after early peanut consumption. *N Engl J Med* 2016;374:1435-43.
15. Lemon-Mulé H, Sampson HA, Sicherer SH, et al. Immunologic changes in children with egg allergy ingesting extensively heated egg. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:977-83.
16. Osborne NJ, Koplin JJ, Martin PE, et al. Prevalence of challenge-proven IgE-mediated food allergy using population-based sampling and predetermined challenge criteria in infants. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:668-76.
17. Koplin J, Osborne NJ, Wake M, et al. Can early introduction of egg prevent egg allergy in infants? A population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:807-13.
18. Togias A, Cooper SF, Acebal ML, et al. Addendum Guidelines for the prevention of peanut allergy in the United States: Report of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases-Sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:29-44.
19. Netting MJ, Campbell DE, Koplin J, et al. An Australian consensus on infant feeding guidelines to prevent food allergy: outcomes from the Australian Infant Feeding Summit. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;17:30184-8.
20. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, et al on behalf of the EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69:76-86.
21. Vlieg-Boerstra BJ, Dubois AE, van der Heide S, et al. Ready-to-use introduction schedules for first exposure to allergenic foods in children at home. *Allergy* 2008;63:903-9.

ONTVANGEN 5 JANUARI 2017, GEACCEPTEERD 9 OKTOBER 2017.