

## De epidemiologie, diagnose en management van voedselallergie

The epidemiology, diagnosis and management of food allergy

T.M. Le<sup>1</sup>

### Samenvatting

Op 27 november promoveerde Thuy-My Le aan de Universiteit Utrecht op het proefschrift getiteld *Epidemiology, diagnosis and management of food allergy*. Haar promotor was prof. dr. C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen en haar copromotors waren dr. A.C. Knulst en dr. E. van Hoffen. In het proefschrift zijn verschillende aspecten van voedselallergie onderzocht: de epidemiologie, diagnose en behandeling. In dit artikel wordt een samenvatting van het proefschrift gegeven.

(*Ned Tijdschr Allergie & Astma* 2014;13:158-61)

### Summary

On 27 November 2013 Thuy-My Le defended her PhD thesis, entitled *Epidemiology, diagnosis and management of food allergy*. Her promotor was prof. dr. C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen and her co-promotors were dr. A.C. Knulst and dr. E. van Hoffen. In her thesis several aspect of food allergy were investigated: the epidemiology, diagnosis and management. This article describes the most important findings of her thesis.

### Epidemiologie voedselallergie in Nederland

Het proefschrift beschrijft de prevalentie van zelfgerapporteerde klachten over voedingsmiddelen in een aselecte steekproef van een Nederlandse stedelijke populatie (stad Utrecht). Er werd in het onderzoek gefocust op 24 vooraf geselecteerde voedingsmiddelen. Dit zijn voedingsmiddelen waarvan verwacht werd dat ze de meeste voedselallergische reacties zouden veroorzaken en het betreft de meeste voedingsmiddelen die ook verplicht moeten worden gemeld op het etiket als ze als ingrediënt worden gebruikt. De prevalentie van zelfgerapporteerde reacties op voedsel was hoog bij Nederlandse volwassenen en kinderen: respectievelijk 25% en 17% voor alle voedingsmiddelen en 11% en 10% voor de 24 geselecteerde voedingsmiddelen. De prevalentie van een waarschijnlijke voedselallergie (suggestieve symp-

tomen en positief IgE voor een van de geselecteerde voedingsmiddelen) was een stuk lager, respectievelijk 4,1% en 2,3%. De prevalentie van voedselallergie zoals bevestigd met dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie was bij volwassenen 3,2%.<sup>1</sup>

Bij zowel volwassenen als kinderen (7-10 jaar) waren fruit (appel, kiwi, perzik), noten (walnoot, hazelnoot) en pinda de meest voorkomende oorzaak van voedselallergie. Het is opmerkelijk dat voor pinda gold dat een groter percentage kinderen symptomen rapporteerde en gesensibiliseerd was in vergelijking met volwassenen. Omdat de meeste personen niet over een pinda-allergie heen-groeien, kan dit een indicatie zijn dat de prevalentie van pinda-allergie toeneemt.<sup>1</sup>

Er werd ook onderzocht of de prevalentie van zelfgerapporteerde klachten op voedingsmiddelen verschillend was ten aanzien van etniciteit en geslacht. De prevalentie

<sup>1</sup>aios dermatologie, afdeling Dermatologie/allergologie, HPN G02.124, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Postbus 85500, 3508 GA Utrecht, e-mailadres: t.t.m.le-5@umcutrecht.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: het onderzoek in dit proefschrift werd mede mogelijk gemaakt met financiële steun van de Europese Unie (EuroPrevall, FP6-FOOD-CT-2005-514000).

Dit artikel is eerder gepubliceerd in het *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2014;24:212-4 en overgenomen met toestemming van de uitgever.

**Trefwoorden:** adrenaline, anafylaxie, diagnose, epidemiologie, prevalentie, voedselallergie

**Keywords:** anaphylaxis, diagnosis, epidemiology, epinephrine, food allergy, prevalence

Ontvangen: 26 mei 2014, geaccepteerd 25 juli 2014.

Tabel 1. PR-10-eiwit en lipid transfer protein (LTP) van verschillende voedingsmiddelen.

Voedingsmiddel	PR-10-eiwit	LTP
Hazelnoot	Cor a 1	Cor a 8
Pinda	Ara h 8	Ara h 9
Walnoot		Jug r 3
Appel	Mal d 1	Mal d 3
Perzik	Pru p 1	Pru p 3
Kiwi	Act d 8	Act d 10

van zelfgerapporteerde klachten op voedingsmiddelen bij allochtonen was even hoog als bij Nederlandse autochtonen. Gezien de stijgende aantallen immigranten naar westerse landen is het voor artsen van belang om zich er bewust van te zijn dat klachten over voedsel ook een veelvoorkomend probleem zijn in deze groep. Wat betreft geslacht: de prevalentie van klachten over voedsel was hoger bij jongens dan bij meisjes, terwijl bij volwassenen het omgekeerde werd gezien. De oorzaak van deze verandering na de puberteit kan te maken hebben met een verandering in geslachtshormonen.<sup>1</sup>

In het proefschrift werden ook de potentiële verschillen in voedselallergie tussen individuen uit de algemene bevolking en patiënten van de polikliniek van een tertiair ziekenhuis onderzocht. Verrassend genoeg bleek de aard van voedselallergie (ernst, sensibilisatie en uitkomst van provocatietest) bij patiënten die gezien worden in de polikliniek van een tertiair ziekenhuis niet af te wijken van die in de algemene populatie.<sup>1</sup>

### Fruit-, noten- en pinda-allergie

Pinda, noten en fruit zijn frequente oorzaken van voedselallergie in westerse landen. Hoewel aangenomen wordt dat pinda en noten vaker ernstige reacties veroorzaken dan fruit, is dit niet eerder binnen één patiëntenpopulatie onderzocht. In dit proefschrift is dit wél gedaan. Het percentage ernstige symptomen (respiratoire of cardiovasculaire klachten) bij patiënten met een pinda-, noten- en fruitallergie was respectievelijk 47%, 39% en 31% voor respiratoire klachten en 11%, 5,0% en 3,4% voor cardiovasculaire klachten. Dus, hoewel pinda en noten vaker ernstige symptomen veroorzaakten dan fruit, waren ernstige reacties voor fruit niet zeldzaam.<sup>2</sup> Hazelnoot en appel zijn in Europa de meest voorkomende oorzaak van voedselallergie. In Noord-Europa zijn de symptomen meestal mild en geassocieerd met

kruisreactiviteit met het berkenpollenallergeen Bet v 1 ('pathogenesis-related' 10 eiwit (PR-10-eiwit)). In mediterrane landen zijn symptomen meestal ernstiger en gerelateerd aan 'lipid transfer protein' (LTP). *Tabel 1* toont van de voedingsmiddelen die in Nederland het meest frequent een voedselallergie veroorzaken: het PR-10-eiwit en het LTP. In het proefschrift werd de sensibilisatie voor PR-10-eiwitten en LTP bij Nederlandse patiënten met een anafylactische reactie op hazelnoot en appel vergeleken met Nederlandse patiënten die hier een milde reactie op hadden. Alle appelallergische patiënten, zowel de patiënten met een milde reactie als ook de patiënten met een anafylactische reactie, waren gesensibiliseerd voor PR-10-eiwitten maar niet voor LTP. Echter, de anafylactische hazelnootallergische patiënten vertoonden niet zo'n duidelijk sensibilisatiepatroon: sommige herkenden zowel PR-10-eiwitten als LTP, andere herkenden alleen LTP of alleen PR-10-eiwitten en weer andere herkenden geen van beide. Dit geeft aan dat bij Nederlandse volwassenen PR-10-eiwitten en LTP niet voorspellend zijn voor de ernst van appelallergie en hazelnootallergie.<sup>3</sup>

Veranderde eetgewoonten kunnen een rol spelen in de ontwikkeling van voedselallergie. Een voorbeeld hiervan is kiwi-allergie. Kiwi is relatief recent geïntroduceerd op de Europese markt, wordt inmiddels veel geconsumeerd en is tegenwoordig een van de meest voorkomende oorzaken van voedselallergie. De klinische manifestatie van kiwi-allergie en het patroon van IgE-herkenning voor verschillende kiwi-allergenen werden onderzocht bij kiwi-allergische patiënten verspreid over Europa. Vierentwintig procent van de patiënten had een ernstige kiwi-allergie (spreiding over Europa: 18-59%). Sensibilisatie voor het stabiele allergeen Act d 1 en het hebben van een kiwi-allergie in IJsland, waren de twee factoren die onafhankelijk gerelateerd waren aan een ernstige kiwi-allergie.<sup>4</sup>

Door middel van huidpriktests en voedselprovoaties werd ook onderzocht of er een verschil in allergeniciteit was tussen verschillende kiwisoorten. Twee kiwisoorten, namelijk de veel geconsumeerde gele kiwi (Hort16A) en een nieuw verkrijgbare groene kiwi-soort (Summer 3373) bleken minder allergen dan de nu meest geconsumeerde groene kiwi-soort (Hayward). Dit zou mogelijk een veilig alternatief zijn voor patiënten met een kiwiallergie.<sup>5</sup>

### Diagnostiek van voedselallergie

Voor het diagnosticeren van voedselallergie kan er gebruikgemaakt worden van huidpriktests en bloedonderzoek, waarbij het specifiek IgE voor het desbetreffende voedingsmiddel wordt gedetecteerd. De gouden standaard voor het diagnosticeren van een voedselallergie is de dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovoatie, maar deze procedure is duur, tijdrovend, belastend voor patiënten en vraagt om een gespecialiseerde ziekenhuissetting. In de praktijk wordt daarom de diagnose voedselallergie vaak gesteld op basis van een grondige anamnese en bepalen van specifiek IgE. In dit proefschrift werd gevonden dat in de algemene bevolking orale allergieklachten en pollenallergie geassocieerd zijn met een klinisch relevante sensibilisatie voor voedsel. Deze twee criteria zouden behulpzaam kunnen zijn bij de overweging bij wie het nuttig zou zijn om IgE-tests te verrichten en te verwijzen naar een allergiecentrum. Met name orale allergieklachten waren sterk gerelateerd aan een waarschijnlijke voedselallergie.<sup>1</sup>

Het gebruik van allergeencomponenten in de diagnostiek van voedselallergie, de zogeheten 'component resolved diagnosis', kan de diagnostische waarde verhogen en kan behulpzaam zijn bij het voorspellen van de ernst. Dit is wel afhankelijk van het voedingsmiddel en geografische invloeden. Zo werd in dit proefschrift aangetoond dat door het gebruik van een panel van zes kiwiallergenen in de ImmunoCAP, de diagnostische waarde steeg naar 65%, vergeleken met 20% voor huidpriktests en 46% voor ImmunoCAP met kiwi-extract.<sup>4</sup> Ook voor andere voedingsmiddelen, zoals hazelnoot, kers en selderij, is in de literatuur aangetoond dat component resolved diagnosis de diagnostische sensitiviteit verbetert.<sup>6-8</sup> Voor pinda is recent in een Nederlandse studie aangetoond dat met sIgE tegen de pindacomponent Ara h 2 afkappunten zijn te berekenen waarbij pinda met zekerheid kan worden aangetoond of uitgesloten.<sup>9,10</sup> Een ander voordeel bij gebruik van allergeencomponenten is dat het in sommige gevallen de ernst van de voedselallergie kan voorspellen. Zo werd bij kiwiallergie gevonden dat Act d 1 gerelateerd was aan een

ernstige kiwiallergie.<sup>4</sup> Verder onderzoek moet uitwijzen wat de rol is van component resolved diagnosis in de diagnostiek van voedselallergie; de resultaten zullen ook gevalideerd moeten worden in de eerste en tweede lijn alvorens het aldaar gebruikt kan worden.

### Behandeling van (acute) voedselallergische reacties door patiënten, huisartsen, SEH en scholen

Voedselallergie is een van de belangrijkste oorzaken van anafylaxie en daarom is het belangrijk dat patiënten en artsen een ernstige reactie op voedsel kunnen herkennen en ook adequaat kunnen behandelen. Bij een ernstige voedselallergische reactie is adrenaline de behandeling van eerste keus.

Patiënten hadden moeite om te oordelen of het nodig was om acute medische hulp te zoeken voor de voedselallergische reactie: maar liefst 44% van de patiënten met milde klachten van voedselallergie had acute medische hulp gezocht, terwijl 52% van de patiënten met ernstige klachten geen hulp had gezocht. Verder bleek dat patiënten met ernstige klachten even vaak acute medische hulp zochten bij de huisarts als bij de spoedeisende hulp. De richtlijnen met betrekking tot het voorschrijven van adrenaline als belangrijkste noodmedicatie werden niet goed gevolgd door huisartsen en artsen van de spoedeisende hulp.<sup>11</sup>

Vanwege de belangrijke rol die huisartsen spelen in de acute medische zorg bij voedselallergie, werden de behandeling en de kennis van anafylaxie bij huisartsen onderzocht. Dit gebeurde door huisartsen te vragen wat ze zouden doen bij drie verschillende casus waarbij de patiënt een voedselallergische reactie had. De behandelvoorstellen van de huisartsen bij de voedselgeïnduceerde anafylactische reacties waren suboptimaal: een aanzienlijk deel van de patiënten zou niet met adrenaline behandeld worden in de acute situatie. De observatieperiode was vaak te kort en bij ontslag werd de adrenalineauto-injector vaak niet aan patiënten voorgeschreven.<sup>12</sup> Kinderen brengen een groot deel van hun tijd op school door en daarom is het ook belangrijk dat scholen voorbereid zijn op de preventie en behandeling van voedselallergische reacties. Echter, basisscholen in Europa zijn onvoldoende voorbereid op voedselallergische reacties. Er waren tekortkomingen in het identificeren van voedselallergische kinderen, in het creëren van een veilige schoolomgeving voor voedselallergische kinderen en in de behandeling van een ernstige voedselallergische reactie.<sup>1</sup>

Al deze bevindingen benadrukken het belang van educatieprogramma's voor patiënten, scholen, huisartsen

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. De prevalentie van zelfgerapporteerde reacties op voedsel is hoog bij Nederlandse volwassenen en kinderen: respectievelijk 25% en 17% voor alle voedingsmiddelen en 11% en 10% voor 24 geselecteerde voedingsmiddelen. De prevalentie van een waarschijnlijke voedselallergie (suggestieve symptomen en positief IgE voor een van de geselecteerde voedingsmiddelen) is een stuk lager, respectievelijk 4,1% en 2,3%.
2. Hoewel pinda en noten verantwoordelijk zijn voor de meeste ernstige reacties, zijn ernstige reacties voor fruit niet zeldzaam.
3. De anamnese speelt een belangrijke rol bij de diagnostiek van voedselallergie: het hebben van orale allergieklachten en pollenallergie zijn geassocieerd met een klinisch relevante sensibilisatie voor voedsel.
4. Het gebruik van allergeencomponenten kan de diagnostische waarde verhogen en kan behulpzaam zijn bij het voorspellen van de ernst. Dit is wel afhankelijk van het voedingsmiddel en geografische invloeden.
5. De adrenalineauto-injector wordt door artsen te weinig voorgeschreven en door patiënten te weinig gebruikt.

en artsen van de spoedeisende hulp met als doel het bewustzijn en de kennis te vergroten met betrekking tot het herkennen en behandelen van anafylactische reacties.

## Referenties

1. Le TM. *Epidemiology, diagnosis and management of food allergy (proefschrift)*, 2013.
2. Le TM, Lindner TM, Pasmans SGMA, et al. *Reported food allergy to peanut, tree nuts and fruit: comparison of clinical manifestations, prescription of medication and impact on daily life. Allergy 2008;63:910-6.*
3. Le TM, Hoffen E van, Lebens AFM, et al. *Anaphylactic versus mild reactions to hazelnut and apple in a birch-endemic area: different sensitization profiles? Int Arch Allergy Immunol 2013;160:56-62.*
4. Le TM, Bublin M, Breiteneder H, et al. *Kiwifruit allergy across Europe: clinical manifestation and IgE recognition patterns to kiwifruit allergens. J Allergy Clin Immunol 2013;131:164-71.*
5. Le TM, Fritsche P, Bublin M, et al. *Differences in the allergenicity of 6 different kiwifruit cultivars analyzed by prick-to-prick testing, open food challenges, and ELISA. J Allergy Clin Immunol 2011;127:677-9.*
6. Bauermeister K, Ballmer-Weber BK, Bublin M, et al. *Assessment of component-resolved in vitro diagnosis of celeriac allergy. J Allergy Clin Immunol 2009;124:1273-81.*
7. Hansen KS, Ballmer-Weber BK, Sastre J, et al. *Component-resolved in vitro diagnosis of hazelnut allergy in Europe. J Allergy Clin Immunol 2009;123:1134-41.*
8. Reuter A, Lidholm J, Andersson K, et al. *A critical assessment of allergen component-based in vitro diagnosis in cherry allergy across Europe. Clin Exp Allergy 2006;36:815-23.*
9. Klemans RJ, Otte D, Knol M, et al. *The diagnostic value of specific IgE to Ara h 2 to predict peanut allergy in children is comparable to a validated and updated diagnostic prediction model. J Allergy Clin Immunol 2013;131:157-63.*
10. Klemans RJ, Broekman HC, Knol EF, et al. *Ara h 2 is the best predictor for peanut allergy in adults. J Allergy Clin Immunol Pract 2013;1:632-8.*
11. Le TM, Hoffen E van, Pasmans SGMA, et al. *Suboptimal management of acute food-allergic reactions by patients, emergency departments and general practitioners. Allergy 2009;64:1227-8.*
12. Klemans RJ, Le TM, Sigurdsson V, et al. *Management of acute food allergic reactions by general practitioners. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2013;45:43-51.*

Alle gepubliceerde artikelen kunt u vinden op onze website:

**www.aries.nl**

Tevens kunt u daar zoeken naar artikelen die in onze andere tijdschriften zijn gepubliceerd.