

DE (HYPO)ALLERGENE EIGENSCHAPPEN VAN DE SANTANA-APPEL

Auteurs H.S. Kootstra, A.E.J. Dubois en B.J. Vlieg-Boerstra

Trefwoorden fruitpollensyndroom, huidtests, hypoallergene appel, 'oral allergy syndrome', Santana, voedselallergie

Samenvatting

Appelallergie is een veel voorkomende allergie onder oudere kinderen en volwassenen uit de Nederlandse bevolking. Appellassen met verminderde of niet-allergene eigenschappen zouden voor personen met een appelallergie een uitkomst kunnen bieden.

In het Universitair Medisch Centrum Groningen zijn de hypoallergene eigenschappen van de Santana-appel onderzocht. Uit dit onderzoek bleek dat 53% van de mensen met een

appelallergie nauwelijks tot geen klachten had na het eten van de Santana. Van de geteste mensen met een appelallergie gaf 73% aan de Santana te willen gaan eten op basis van hun ervaringen in het onderzoek.

De Santana kan dus een goed alternatief zijn in het dagelijkse dieet voor een groot deel van de personen met een appelallergie, mits zij geen ernstige allergische reacties op het eten van deze appel hebben gehad.

(Ned Tijdschr Allergie 2007;7:192-8)

Inleiding

Appelallergie is een frequent voorkomende vorm van allergie onder oudere kinderen en volwassenen uit de Nederlandse bevolking. De prevalentie van appelallergie in Noord- en Midden-Europa bedraagt 2%.¹ De klachten die ontstaan, worden gerekend tot die van het 'oral allergy syndrome' (OAS), tegenwoordig ook wel fruitpollensyndroom genoemd.² De symptomen van het OAS bestaan uit milde, lokale klachten, zoals jeuk, tinteling en een zwellingsgevoel in de mond-keelholte, die vrijwel direct optreden na het eten van verse, onverhitte appel.^{3,4}

Een appelallergie in streken waar veel berkenpollenallergie voorkomt (zoals in Nederland) wordt meestal veroorzaakt door kruisreactiviteit tussen allergeenepitopen van berkenpollen (Bet v 1) en appel (Mal d 1). Deze kruisreactiviteit kan zich uitbreiden naar andere fruitsoorten, zoals kersen, pruimen, bananen, druiven enzovoort.^{5,6}

Bij uitgebreide OAS-symptomen wordt vrijwel geen enkele verse fruitsoort meer door de patiënt getolereerd. Dit is vanuit gezondheids- en voedingskundig oogpunt een ongunstige situatie, omdat de patiënt met OAS-klachten hierdoor nauwelijks of geen vers

fruit kan consumeren. Verhitte appelproducten, in de vorm van moes of sap, worden door de meeste personen met een appelallergie goed getolereerd. Hierbij treedt echter veel verlies van voedingswaarde op.

Appellassen met verminderde of niet-allergene eigenschappen zouden voor personen met een appelallergie een uitkomst kunnen bieden. In een studie van Bolhaar et al. zijn de eerste aanwijzingen gevonden voor de hypoallergene eigenschappen van de Santana-appel met behulp van huidpriktests.⁷ Verder zijn bij 5 patiënten met een appelallergie dubbelblinde, placebogecontroleerde voedselprovoCATIES ('dubbele blind placebo controlled food challenge', DBPCFC's) uitgevoerd met Golden Delicious en de Santana. In de DBPCFC bleek de Santana ook minder allergeen te zijn dan de Golden Delicious.

Door verhitting of bewerking, zoals snijden of raspen, loopt de allergeniciteit van de appel sterk terug.^{3,4} Bij bereiding van de receptuur voor een DBPCFC kan dus ook verlies van allergeniciteit optreden. In het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG) zijn de hypoallergene eigenschappen van de Santana verder onderzocht met een provocatie-



Figuur 1. De Santana (bron: Plant Research International in Wageningen).



Figuur 2. De Topaz (bron: PPO Fruit Randwijk).



Figuur 3. De Golden Delicious (bron: PPO Fruit Randwijk).

methodiek, waarbij verlies van allergeniciteit wordt geminimaliseerd.

De Santana-appel

De Santana-appel is in 1978 ontstaan uit de kruising Elstar en Priscilla en in 1996 in de handel gekomen. De appel wordt vooral gebruikt voor de biologische teelt, omdat hij resistent is tegen schurft, de belangrijkste appelziekte, milieuvriendelijker is en met veel minder pesticiden kan worden geteeld.

De allergeniciteit van appels kan veroorzaakt worden door verschillende eiwitten, te weten Mal d 1 tot en met 4. Over de oorzaak voor de verschillen in allergeniciteit tussen appels is nog niet veel bekend. Verschillen tussen de 4 eiwitten kunnen een rol spelen, hoewel uit literatuur blijkt dat verschillen in allergeniciteit tussen appelrassen voornamelijk gerelateerd zijn aan verschillen in het expressieniveau van Mal d 1.⁸ Van Mal d 1 zijn er op dit moment 18 isoformen bekend.⁹ Verschillen in allergeniciteit zouden ook verklaard kunnen worden door de expressie van verschillende isoformen van Mal d 1. Informatie over de hoeveelheid en het type Mal d in de Santana ontbreekt tot op heden.

Onderzoek naar hypoallergene eigenschappen van de Santana-appel

In de studie uit het UMCG zijn de hypoallergene eigenschappen van de Santana (zie *Figuur 1*) vergeleken met die van de Topaz (zie *Figuur 2*) en van de Golden Delicious (zie *Figuur 3*) door middel van huidtests en open orale provocaties. De huidpriktests zijn op de volaire zijde van de onderarm met behulp van een 1 mm-tip lancet (ALK, Denemarken) volgens de methode van Dreborg uitgevoerd met de Santana ('prick to prick'), de Golden De-

licious ('prick to prick'), Topaz ('prick to prick'), een positieve controle (histaminedihydrochloride 10 mg/ml), een negatieve controle (verduunningsvloeistof van de huidpriktestextracten) en een berkenpollenextract.¹⁰

De provocaties vonden plaats op de polikliniek van het UMCG, tijdens het berkenpollenseizoen (februari-mei). Elke proefpersoon onderging op 1 dag 3 open voedselprovoCATIES met de genoemde appelrassen. Elke provocatie bestond uit maximaal 3 doses (in totaal circa 150 gram appel, ongeveer 1 appel). De eerste dosis bestond uit een hap van een intacte appel met schil, de tweede dosis uit 30 gram appel met schil aan 1 stuk, en de laatste dosis bestond uit 100 gram appel met schil aan 1 stuk. De provocatie werd gestaakt bij duidelijke objectieve of subjectieve symptomen. Om bevooroordeelings bij de proefpersoon zoveel mogelijk te voorkomen, werd de volgorde van de provocaties willekeurig vastgesteld, waarbij de proefpersoon niet op de hoogte was van de volgorde van de appelrassen. Tevens kreeg de proefpersoon een blinddoek voor en een neusklem op tijdens de provocatie, om ook de sensorische perceptie te minimaliseren.

Objectieve symptomen, zoals zichtbare veranderingen in het KNO-gebied, zwelling van de lippen en/of tong of rinitis en/of conjunctivitis werden geregistreerd op een schaal van 0-3, subjectieve symptomen werden door de proefpersonen geregistreerd op een 'visal analogue scale' (VAS).

In totaal werden 15 proefpersonen geïnccludeerd. Het inclusiecriteria was een positieve open provocatie voor appel (meestal Golden Delicious), die zich uitte in milde OAS-symptomen. Patiënten met gegeneraliseerde allergische reacties voor appel (anders dan OAS-klachten) werden uitgesloten van dit

Tabel 1. Resultaten subjectieve en objectieve uitkomsten van de studie naar de Golden Delicious, Topaz en Santana.

	Golden Delicious	Topaz	Santana
Gegeten doses			
D1 (n)	15	15	15
D1+D2 (n)	5	5	12
D1+D2+D3 (n)	3	2	11*
Klachtenvrij na 3 doses (n)	1	1	8 *
Eten na de studie (n)	5	3	11*
VAS _{max}	14	15	4 *
Objectieve symptomen (n)	1	2	1

D=dosis, n=aantal personen, *= $p < 0,05$; in vergelijking met met Golden Delicious en Topaz.

onderzoek. Alle 15 proefpersonen gaven aan klachten te ervaren direct na het eten van verse appels. Deze klachten varieerden van een lichte tinteling in mond-keelholte tot jeuk aan het hele gelaat. Geen van de proefpersonen had ervaring met appelsoorten waarop geheel geen klachten optraden. De verschillen binnen de afzonderlijke proefpersonen werden met de 'Wilcoxon signed rank test' onderzocht. Verschillen in waargenomen frequenties werden getoetst met de 'Pearson chi-square test'. De correlatie tussen de grootte van de uitslag van de huidtest en de bijbehorende VAS_{max} voor dat appelras werden getoetst met de Spearman test. Voor alle toetsen werden verschillen met een $p < 0,05$ als significant beschouwd.

Resultaten onderzoek

Alle 15 proefpersonen hadden een positieve huidpriktest voor berkenpollen (range 5-16 mm). Voor de Golden Delicious en Topaz hadden ook alle 15 proefpersonen een positieve huidpriktest en voor de Santana gold dit voor 13 van de 15 proefpersonen. De diameter van kwaddel bij de huidpriktest met de Santana was significant kleiner dan met de Topaz ($p=0,009$) en de Golden Delicious ($p=0,004$). Voor de 'histamine equivalent in prick testing' (HEP)-waarden gold ook dat de Santana significant lager scoorde dan de Topaz ($p=0,004$) en de Golden Delicious ($p=0,002$). De HEP-waarde geeft de relatieve grootte aan van de kwaddel ten opzichte van histamine. Van de 15 proefpersonen die de eerste dosis van de Golden Delicious hadden gekregen, kregen 5 de tweede dosis en van deze 5 kregen nog 3 proefpersonen de derde dosis. Voor de Topaz kregen eveneens 5 van de 15 personen na dosis 1 ook dosis 2, waarna nog 2 proefpersonen dosis 3 kregen. Bij de Santana

konden 12 van de 15 proefpersonen door naar dosis 2, waarna nog 11 proefpersonen dosis 3 hebben gehad. Hierbij verschilde het aantal proefpersonen dat dosis 3 heeft gegeten van de Santana significant met het aantal proefpersonen dat dosis 3 heeft gegeten van de Golden Delicious en de Topaz ($p=0,001$; zie *Tabel 1*).

Van de 3 proefpersonen die dosis 3 van de Golden Delicious hadden gekregen, was er 1 die aangaf nauwelijks klachten te hebben gehad. De overige 2 gaven aan dat na dosis 3 de klachten heviger werden. Net als bij de Golden Delicious was er bij de Topaz 1 proefpersoon die aangaf na het eten van alle 3 de doses geen klachten te hebben gehad. Bij de Santana gaven 8 van de 11 proefpersonen (53%) aan na dosis 3 nauwelijks tot geen klachten te hebben gehad. Na het eten van de Santana bleven de proefpersonen hierbij significant vaker klachtenvrij na 3 doses dan bij de Topaz en Golden Delicious ($p=0,002$; zie *Tabel 1*). Subjectieve klachten die de proefpersonen aangaven bestonden uit OAS-symptomen, zoals jeuk, tinteling en een gevoel van zwelling in de mond-keelholte of aan de lippen.

Van de 15 proefpersonen zijn bij 4 proefpersonen milde, objectieve klachten waargenomen die vooral bestonden uit een lichte rinoconjunctivitis. Dit werd tweemaal bij de Topaz gezien, eenmaal bij de Golden Delicious en eenmaal bij de Santana. Het optreden van deze klachten resulteerde niet in een significant hogere VAS-score (zie *Tabel 1*).

Het aantal proefpersonen dat na afloop van de provocatie aangaf de appel in de toekomst vrijwillig te gaan eten op basis van de zojuist ervaren provocatie, bedroeg voor Golden Delicious 5 van de 15, voor Topaz 3 van de 15 en voor Santana 11 van de 15 (73%). De Santana verschilde hier significant van

de Golden Delicious en Topaz ($p=0,009$; zie *Tabel 1* op pagina 194).

Alle 15 proefpersonen hebben van de Golden Delicious, Topaz en Santana dosis 1 gekregen en in 15 minuten tijd 4 keer een VAS-schaal ingevuld. Van deze 4 scores is de maximale waarde meegenomen in de statistische berekening, aangezien dit de intensiteit van de klachten het beste weergeeft (VAS_{max}). Binnen de persoon gemeten, lag de VAS_{max} van dosis 1 van de Santana significant lager dan die van de Golden Delicious ($p=0,004$) en Topaz ($p=0,017$). Tussen de Golden Delicious en Topaz bleek geen significant verschil te bestaan voor de VAS_{max} -waarden (zie *Tabel 1* op pagina 194).

Binnen zowel de Golden Delicious, Topaz als Santana bleek geen significant verschil te bestaan tussen de VAS_{max} van de verschillende doses, wat dus wil zeggen dat de klachten niet significant erger of minder erg werden naarmate de doses hoger werden.

Er bleek bij alle 3 de appelrassen geen correlatie te bestaan tussen de uitkomst van de huidtests en de verkregen VAS-scores.

Discussie

Het doel van het onderzoek was de (hypo)allergene eigenschappen van de Santana te onderzoeken. De allergeniciteit van de Santana is vergeleken met een andere veel gegeten, als allergeen bekendstaande appelsoort (Golden Delicious) en met een minder bekende appelsoort (Topaz). De verschillen in allergeniciteit werden bepaald door de klinische reactiviteit van de 3 appelsoorten te vergelijken bij proefpersonen met een appelallergie.

De resultaten van dit onderzoek laten zien dat de Santana significant minder allergene eigenschappen heeft dan de 2 andere geteste soorten: de VAS-scores van de Santana voor dosis 1 waren significant lager dan die van de Golden Delicious en de Topaz. Tevens werd bij de Santana de provocatie door significant meer proefpersonen afgemaakt dan bij de Golden Delicious of Topaz. De provocaties werden bij de Golden Delicious en Topaz door meer proefpersonen na dosis 1 of 2 gestaakt vanwege duidelijke klachten. Significant meer proefpersonen gaven aan de Santana te willen eten dan het aantal personen dat de Golden Delicious of de Topaz wilden eten.

De Santana is niet non-allergeen gebleken. Acht van de 15 proefpersonen bleven na de volledige provocatie met de Santana (vrijwel) klachtenvrij, 7 anderen gaven aan wel enige klachten te ondervinden. De allergeniciteit van de Santana blijkt echter niet sterk dosisafhankelijk. De Santana gaf bij de proef-

personen geen significante toename van VAS_{max} gedurende de 3 opeenvolgende doses. Een verklaring hiervoor kan niet worden gegeven, ondanks de grote verschillen tussen de doses. Voor de Golden Delicious en Topaz kon hierover geen uitspraak gedaan worden, aangezien het aantal proefpersonen dat zowel dosis 1, 2 als 3 had gehad, te klein was.

Hoewel de resultaten van de huidpriktest niet correleerden met de VAS_{max} , was de huidpriktest voor de Santana toch significant kleiner dan die voor Golden Delicious en Topaz. In de studie van Bolhaar werden ook significant kleinere huidpriktests gevonden voor de Santana dan voor de Golden Delicious.⁷

De bevindingen van de hier besproken studie over de hypoallergene eigenschappen van de Santana komen overeen met de bevindingen van Bolhaar. Bolhaar gebruikte in haar studie DBPCFC's. Het voordeel van DBPCFC's is dat zowel de proefpersoon als de onderzoeker geblindeerd zijn. Een DBPCFC wordt dan ook gezien als het belangrijkste diagnosticum voor het vaststellen van een voedselallergie.¹¹ Een beperking van DBPCFC met vers fruit is echter, dat door het bewerken van het fruit (schillen, verhitten, raspen) de allergeniciteit (sterk) terug kan lopen.

Het voorkomen van verlies van allergeniciteit had in dit onderzoek de prioriteit. Om het verlies van allergeniciteit zoveel mogelijk te minimaliseren is in deze studie gekozen voor een open provocatie waarbij de appel in 1 stuk gelaten werd en de proefpersoon met een appelallergie, net als in de thuissituatie, een hap neemt uit een intacte appel met schil. Om bevoordeling bij de proefpersoon toch zoveel mogelijk te voorkomen is gebruikt gemaakt van een blinddoek en neusklem tijdens de provocatie, ook om de sensorische perceptie te minimaliseren. Verder waren de proefpersonen geblindeerd voor de volgorde van de appels.

Verder onderzoek zou zich kunnen richten op bereidingstechnieken van receptuur, waarbij het verlies van allergeniciteit kan worden voorkomen, zodat de DBPCFC bij OAS-diagnostiek betrouwbaarder kan worden toegepast.

Het is niet waarschijnlijk dat door het eten van een hypoallergene appel uitbreiding van kruisreactiviteit kan worden voorkomen. Een kruisreactie wordt geïnitieerd door de berkenpollenallergie die ten grondslag ligt aan de kruisallergieën. Desensibilisatie van deze berkenpollenallergie helpt wel om kruisreacties te verminderen.¹² De Santana biedt mensen met een appelallergie echter wel de mogelijkheid om weer verse appel te eten, wat bijdraagt aan een gezonde, evenwichtige voeding, mits zij in het verleden niet ernstig op appel hebben gereageerd.

Kader 1. Tekst bijsluiters en informatie van de Santana.

Santana is in de eerste plaats een lekkere, knapperige, sappige, frisse appel voor iedereen!

Daarnaast is Santana een bijzondere appel voor mensen met milde appelallergie. Lees voor gebruik onderstaande tekst goed door.

Wat is Appelallergie?

Appelallergie is een veel voorkomende vorm van voedselallergie. Zo'n 300.000 tot 400.000 mensen in Nederland hebben er last van. Bij voedselallergie geeft het lichaam een immunologische reactie op een onschuldige stof in de voeding. Er worden dan antistoffen aangemaakt, die via bloed- en huidtests te meten zijn. Bij appelallergie ervaren mensen milde tot ernstige klachten.

Voor mensen met milde appelallergie kan Santana een uitkomst zijn.

Uit onderzoek blijkt dat: 53% van de mensen met appelallergie het eten van Santana goed verdraagt; 73% van de mensen met appelallergie aangeeft Santana te willen blijven eten. De overige 27% ervaart teveel klachten om hem te willen eten. Voor meer informatie zie www.stichtingvoedselallergie.nl

De Santana is alleen bedoeld voor mensen met de volgende klachten bij het eten van andere appels: jeuk en milde irritatie van mond, lippen, tong, keel, neus en ogen.

Gebruikt u allergiemedicatie zoals antihistaminica? Deze kunnen klachten van verse appel onderdrukken.

Gebruikt u bètablokkers, dan wordt consumptie van verse appel als test ten sterkste ontraden.

Controleer uw medicijnen hierop.

Santana is nadrukkelijk niet bedoeld voor mensen met ernstige appelallergieklachten (zoals zwellingen van mond, lippen en tong, benauwdheid of een opgezette keel.)

Mensen die niet zeker weten of zij ernstige klachten hebben, of bang zijn voor ernstige reacties wordt geadviseerd vooraf contact op te nemen met de (huis)arts.

Heeft u niet-ernstige appelallergie, en gebruikt u niet de hier bovengenoemde medicatie, dan kunt u Santana zelf proberen via deze test:

Stap 1: Neem een hap uit een Santana met schil, kauw er even op en spuug de hap uit. Als u na 20 minuten geen van de hierboven genoemde klachten krijgt, kunt u overgaan naar stap 2;

Stap 2: Neem een hap uit een Santana met schil. Nu kunt u de appel doorslikken. Als u na 20 minuten geen van de hierboven genoemde klachten krijgt, kunt u overgaan naar stap 3;

Stap 3: Snijd een partje uit de Santana met schil en eet dit op. Als u na 20 minuten geen van de hierboven genoemde klachten krijgt, kunt u overgaan naar stap 4;

Stap 4: Eet een halve Santana met schil. Als u na 20 minuten geen van de hierboven genoemde klachten krijgt, kunt u er van uit gaan dat u de Santana goed verdraagt.

Verkoop van de Santana-appel als hypoallergeen

Naar aanleiding van de verkregen resultaten is de volgende gebruikerstekst opgesteld:

Uit wetenschappelijk onderzoek blijkt dat 53% van de mensen met een appelallergie nauwelijks tot geen klachten heeft van het eten van de Santana-appel. Drieënzeventig procent van de geteste mensen met appelallergie gaf aan Santana te willen gaan eten op basis van hun ervaringen in het onderzoek. De onderzoekers

denken dat de Santana door veel mensen met appelallergie goed zal worden verdragen, mits zij in het verleden niet ernstig op appel hebben gereageerd.

Op basis van de verkregen onderzoeksresultaten wordt de Santana thans als hypoallergene appel verkocht. De Santana is verkrijgbaar van september tot vroeg in het voorjaar. De afdeling Praktijkonderzoek Plant en Omgeving (PPO) van de Wageningen Universiteit en de Stichting Voedselallergie hebben hiertoe het initiatief

Aanwijzingen voor de praktijk

1. De Santana-appel is een van de eerste hypoallergene voedingsmiddelen, die zijn getest op hypoallergeniciteit en geproduceerd worden voor consumptie door allergische personen.
2. De Santana-appel is geschikt voor mensen met milde klachten van appelallergie (symptomen van het 'oral allergy syndrome') die graag verse appels willen eten. Men wordt aangeraden de aanwijzingen, zoals vermeld op de bijsluiters, op te volgen bij het introduceren van de Santana in het dieet.
3. De Santana-appel is niet geschikt voor mensen met ernstige, systemische klachten na het eten van een appel.

genomen. De tekst van de bijsluiters, zoals bij de verkoop van de Santana wordt gebruikt, is weergegeven in *Kader 1* op pagina 196. Hierin wordt uitgelegd voor wie de Santana is bedoeld, welke contra-indicaties er zijn, en hoe mensen met milde appelallergie zelf kunnen testen of zij de Santana kunnen verdragen.

Conclusie

Op basis van het bovenstaande blijkt dat de Santana significant minder allergische klachten veroorzaakt bij personen met een appelallergie dan de Golden Delicious en de Topaz. Volledig hypoallergeen is de Santana niet, aangezien ook een deel van de proefpersonen wel enige vorm van allergische klachten ondervond. Desalniettemin kan de Santana een goed alternatief zijn in het dagelijkse dieet van een groot deel van de personen met een appelallergie met milde OAS-symptomen, mits zij niet eerder systemische allergische reacties voor appel hebben gehad.

Referenties

1. Kerkhof M, Droste JH, De Monchy JG, Schouten JP, Rijcken B. Distribution of total serum IgE and specific IgE to common aeroallergens by sex and age, and their relationship to each other in a random sample of the Dutch general population aged 20-70 years. *Dutch ECRHS Group, European Community Respiratory Health Study. Allergy* 1996;51:770-6.
2. Ortolani C, Spano M, Pastorello E, Bigi A, Ansaloni R. The oral allergy syndrome. *Ann Allergy* 1988;61:47-52.
3. Van Ree R. The oral allergy syndrome. In: Amin S, Lahti A, Maibach HI, editors. *Contact Urticaria Syndrome*. Boca Raton, CRC Press; 1997. p. 289-99.
4. Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:881-90.
5. Andersen KE, Lowenstein H. An investigation of the

possible immunological relationship between allergen extracts from birch pollen, hazelnut, potato and apple. *Contact Dermatitis* 1978;4:73-9.

6. Ebner C, Hirschwehr R, Bauer L, Breiteneder H, Valenta R, Ebner H, et al. Identification of allergens in fruits and vegetables: IgE cross-reactivities with the important birch pollen allergens Bet v 1 and Bet v 2 (birch profilin). *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:962-9.

7. Bolhaar ST, Van de Weg WE, Van Ree R, Gonzalez-Mancebo E, Zuidmeer L, Bruijnzeel-Koomen CA, 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.

8. Son DY, Scheurer S, Hoffmann A, Haustein D, Vieths S. Pollen-related food allergy: cloning and immunological analysis of isoforms and mutants of Mal d 1, the major apple allergen, and Bet v1, the major birch pollen allergen. *Eur J Nutr* 1999;38:201-15.

9. Gao ZS, Van de Weg WE, Schaart JG, Schouten HJ, Tran DH, Kodde LP, et al. Genomic cloning and linkage mapping of the Mal d 1 (PR-10) gene family in apple (*Malus domestica*). *Theor Appl Genet* 2005;111:171-83.

10. Dreborg S. Allergen standardisation and skin tests. *EAACI position paper. Allergy* 1993;48(Suppl 14):49-82.

11. 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.

12. Bolhaar ST, Tiemessen MM, Zuidmeer L, Van Leeuwen A, Hoffmann-Sommergruber K, Bruijnzeel-Koomen CA, et al. Efficacy of birch-pollen immunotherapy on cross-reactive food allergy confirmed by skin tests and double-blind food challenges. *Clin Exp Allergy* 2004;34:761-9.

Ontvangen 7 mei 2007, geaccepteerd 16 juli 2007.

Correspondentieadres

Mw. H.S. Kootstra, student

Rijksuniversiteit Groningen
Hanzeplein 1
9713 GZ Groningen
E-mailadres: helmi.kootstra@wur.nl

**Dhr. prof. dr. A.E.J. Dubois, hoogleraar Kinder-
allergologie**

Mw. B.J. Vlieg-Boerstra, dietist-onderzoeker

Universitair Medisch Centrum Groningen
Beatrix Kinderkliniek

Correspondentie graag richten aan de eerste auteur.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.