

Uitbreiding voedselscreening; een verfijning voor de Nederlandse bevolking?

Expanding food allergy screening; A refined allergy screening in the Dutch population?

Auteurs: G.W.A. Lansbergen, G.J. van der Vegte, G.J. Vrieling, H.A. Hendriks, M.M.L. Deckers

Trefwoorden: allergeencomponenten, hazelnoot, pinda, voedselallergie

Keywords: component resolved diagnosis, food allergy, hazelnut, peanut

Samenvatting

Het voedselpanel voor de laboratoriumdiagnostiek van voedselallergie (fx5) en de kinderscreening van Phadia (Phadiatop Infant) is recent uitgebreid met hazelnoot, cashewnoot, sesamzaad, kiwi en tomaat (voedselpanel fx77). In deze studie is de evaluatie van dit panel beschreven. Daarnaast is de toegevoegde waarde van allergeencomponenten onderzocht. In de patiëntenpopulatie Midden-Holland (MH) en de regio Amsterdam (A) is het fx77-panel uitgevoerd naast fx5 of Phadiatop Infant. Bij sensibilisatie voor pinda, hazelnoot of kippenei-eiwit zijn allergeencomponenten ingezet. Bij 15% (MH) en 10% (A) van de patiënten met een negatief fx5-panel werd alsnog een positieve reactie gevonden met het fx77-panel. Hierbij werd sensibilisatie voor hazelnoot het meest gevonden. In de patiëntengroep van kinderen onder 4 jaar met een negatieve Phadiatop Infant leverde het aanvullende fx77-panel bij 2-3% extra sensibilisaties op. Vervolgonderzoek met allergeencomponenten resulteerde in respectievelijk 38% (A) en 40% (MH) van de patiënten met sensibilisaties voor pinda, 12% (A) en 17% (MH) voor hazelnoot en 45% (MH) voor kippenei-eiwit in een hoogrisico-inschatting op een ernstige klinische reactie. Conclusie: uit deze studie blijkt dat uitbreiding van fx5 met het fx77-panel bij patiënten > 4 jaar een toegevoegde waarde heeft door de extra gevonden sensibilisaties, welke mogelijk relevant zijn. De verfijning van de allergiediagnostiek is met name toe te schrijven aan vervolgonderzoek op de beschikbare allergeencomponenten voor pinda, hazelnoot en kippenei-eiwit. Patiënten met een laag risico op een klinische reactie zou een belastend dieet kunnen worden bespaard.

(Ned Tijdschr Allergie & Astma 2013;13:49-57)

Auteur: dhr. dr. G.W.A. Lansbergen, klinisch chemicus, afdeling Klinische chemie Groene Hart Ziekenhuis Gouda en Resultaat verantwoordelijke eenheid laboratoria Zuwe Hofpoort Ziekenhuis Woerden, dhr. G.J. van der Vegte, vakspecialist laboratorium, afdeling Klinische chemie Groene Hart Ziekenhuis Gouda, dhr. G.J. Vrieling, vakspecialist laboratorium, mw. ir. H.A. Hendriks en mw. dr. M.M.L. Deckers, klinisch chemici, afdeling Klinisch laboratorium Sint Lucas Andreas Ziekenhuis Amsterdam.

Correspondentie graag richten aan: dhr. dr. G.W.A. Lansbergen, Groene Hart Ziekenhuis, Postbus 1098, 2800 BB Gouda; e-mail: gideon.lansbergen@ghz.nl.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: Phadia (ImmunoDiagnostics, Thermo Fisher Scientific) heeft reagentia beschikbaar gesteld voor de uitvoering van Ara h 1-, h 3- en h 9-diagnostiek.

Summary

The current screenings panels for diagnosing food allergies in adults (fx5) and children (Phadiatop Infant) have recently been expanded with tests for hazelnut, cashew nut, sesame seed, kiwi and tomato. In this study the potential use of this panel and follow-up testing using allergen components was investigated. Samples from two Dutch regions (Gouda and Amsterdam) were screened with the fx77 panel and fx5 panel or Phadiatop infant. Additional tests for allergen components were performed in patients who showed sensitization to peanut, hazelnut or egg. 15% (region Gouda) and 10% (Amsterdam) of the cases with a negative screeningspanel had a positive fx77-panel. In this group 85-89% of the patients were sensitized to hazelnut. In contrast, 2-3% of the patients < 4 years of age with a negative Phadiatop Infant had a positive fx77-panel. In both cohorts 38-40%, 12-17% and 45% of the patients were sensitized to a clinically relevant allergen component of peanut, hazelnut or egg, respectively. In conclusion: we have shown that performing a fx77 panel in addition to a fx5 panel is of added value to patients > 4 years of age. Moreover, component resolved diagnosis for peanut, hazelnut and egg is a promising tool to distinguish patients with a high risk sensitisation profile from a low risk sensitisation profile. This observation is clinically relevant as in the latter group diets may not be needed.

Inleiding

De prevalentie van voedselallergie lijkt de laatste jaren toe te nemen.^{1,2} Laboratoriumdiagnostiek met behulp van specifiek-IgE (sIgE) bestaat al geruime tijd uit een vast voedselpanel met de meest voorkomende voedselallergenen (*Tabel 1*). Voor kinderen onder 4 jaar kan gebruik worden gemaakt van een gecombineerd inhalatie- en voedselpanel (Phadiatop Infant) (*Tabel 1*). Deze panels hebben de beperkingen dat ze geen noten bevatten en niet afgestemd zijn op ons huidige voedingspatroon.¹ De firma Phadia (ImmunoDiagnostics, Thermo Fisher Scientific) heeft een extra voedsel screeningspanel (fx77) geïntroduceerd, dat de voedselallergenen hazelnoot, cashewnoot, sesamzaad, kiwi en tomaat bevat (*Tabel 1*).

Het belang van screening voor een notenallergie is in de literatuur veelvuldig aangetoond. Allergie voor hazelnoot behoort naast pinda, cashewnoten en andere boomnoten tot 90% van de fatale reacties tegen voedingsmiddelen.^{3,4} Patiënten met een (multi) notenallergie worden gemist indien alleen gescreend wordt op pinda.⁵ Een klinisch relevante notenallergie evenals een pinda-allergie blijft levenslang bestaan waardoor deze niet gemist mag worden. Daarnaast zijn binnen de notenfamilie verschillende subfamilies te onderscheiden. Cashewnoot behoort tot een andere familie dan de hazelnoot en aparte screening hierop verdient de voorkeur.^{6,7} In de Nederlandse en mediterrane keuken wordt naast noten ook veel

gebruikgemaakt van sesamzaad. Ook voor dit allergen is een toename in het aantal patiënten met allergie beschreven.^{8,9}

Allergie voor kiwi kan primair voorkomen vanaf de vroege jeugd (vaak met forse allergische reacties) en secundair op basis van kruisreactiviteit met onder andere boompollen of natuurrubberlatex.^{10,11} De laatste toevoeging aan het panel is het tomatenallergeen. Patiënten met eczeem kunnen jeukklachten ervaren na het eten van tomaten en schrijven dit vervolgens toe aan een tomatenallergie. De klachten worden echter vaker veroorzaakt door histamine dat wordt aangemaakt tijdens het rijpingsproces, en niet op basis van een IgE-gemedieerde allergie.¹² Voor eerder genoemde allergenen geldt dat een negatieve serologietest kan bijdragen aan het voorkomen van een lastig toepasbaar dieet.

Voedselallergie wordt bij een groot deel van de patiënten secundair veroorzaakt door een eerder ontstane inhalatieallergie voor met name berkenpollen (paraberksyndroom).¹³⁻¹⁵ Bij dit type voedselallergie is er vaak sprake van milde klachten, waaronder oraalallergiesyndroom (OAS) en treden er zelden levensbedreigende reacties op.¹³ De primaire voedselallergie daarentegen heeft een hoog risico op (ernstige) klinische klachten. Verdere verfijning in deze diagnostiek is mogelijk door middel van allergencomponenten, waarbij onder andere onder-

Tabel 1. Samenstelling screeningspanels.

Voedselpanel fx5	fx77	Phadiatop Infant
pinda	hazelnoot	pinda
koemelk	cashewnoot	koemelk
kippenei-eiwit	sesamzaad	kippenei-eiwit
soja	kiwi	berk
vis	tomaat	graspollen
tarwe		hond
		kat
		huisstofmijt

scheid gemaakt kan worden tussen primaire en secundaire sensibilisatie. Hierbij wordt niet meer getest op allergeenextracten maar op specifieke componenten van het allergeen. Deze allergeencomponenten zijn respectievelijk geassocieerd met een verhoogde kans op een ernstige klinische reactie of OAS.^{16,17}

In het geval van de pinda kan de antistofbinding aan het klinisch relevante eiwit Ara h 2 worden bepaald. Evenals Ara h 2 is sensibilisatie voor andere pinda-eiwitten zoals Ara h 1, en Ara h 3 en in mindere mate Ara h 9 geassocieerd met een verhoogde kans op een klinische reactie (*Tabel 2*).^{12,18} Sensibilisatie voor Ara h 8 vindt secundair plaats als gevolg van kruisreactie met berkenpollen. Daarnaast is Ara h 8 gevoelig voor afbraak in de maag en verhitting. Sensibilisatie voor Ara h 8 gaat daardoor gepaard met milde klachten zoals rinitis en OAS.^{16,19,20}

Voor een correcte interpretatie van de labuitslagen van allergeencomponenten is het bepalen van de kruisreagerende 'carbohydrate crossreactive determinants' (CCD's) van belang. CCD's zijn suikerstructuren die voorkomen in plantaardige producten. Antistoffen gericht tegen CCD's kunnen kruisreageren met de suikercomponenten in allergeenextracten, maar zijn klinisch niet van belang.²¹

De klinisch relevante allergeencomponenten van hazelnoot zijn Cor a 8 en Cor a 9 (*Tabel 2*).^{19,22} Sensibilisatie voor deze eiwitten kan plaatsvinden via kruisreagerende hiteresistente eiwitten in bijvoorbeeld appel en perzik, en is onafhankelijk van sensibilisatie voor boompollen.^{17,22} Naar analogie met de

Tabel 2. Allergeencomponenten en associatie met ernstige klinische reactie.

	Componenten	Associatie met klinische reactie
pinda	Ara h 1	ja
	Ara h 2	ja
	Ara h 3	ja
	Ara h 8	beperkt, met name OAS
	Ara h 9	controversieel
hazelnoot	Cor a 1	beperkt, met name OAS
	Cor a 8	ja
kippenei-eiwit	Gal d 1	ja

pinda kan ook getest worden op secundaire sensibilisatie door middel van Cor a 1. Door grote verwantschap met het berkenpolleneiwit, kruisreageert Cor a 1 evenals Ara h 8 in de pinda met boompollen, noten, fruit en zaden.^{23,24} Geografische verschillen in sensibilisatie zijn beschreven waarbij Cor a 8 vaker in mediterrane populaties en Cor a 1 in noordelijke streken voorkomt in combinatie met berkenpollen.^{13,25,26}

De allergeencomponent Gal d 1 is een relevant hiteresistent kippenei-eiwit. Aanwezigheid van sIgE-antistoffen tegen dit ovomucoïd eiwit Gal d 1 is geassocieerd met een blijvend verhoogd risico op een klinische reactie na blootstelling aan rauw en verhit kippenei-eiwit.²⁷ Afwezigheid van sIgE-Gal d 1 geeft een laag risico op een klinische reactie bij blootstelling aan producten waarin verhit kippenei-eiwit is verwerkt.²⁸

In dit onderzoek is het fx77-panel geëvalueerd en de toegevoegde waarde van de allergeencomponenten voor pinda, hazelnoot en kippenei-eiwit voor de eerste- en tweedelijns allergiediagnostiek onderzocht.

Materiaal en methode

De patiëntenpopulatie uit deze studie is afkomstig uit de regio Amsterdam en de regio Midden-Holland (Gouda, Woerden en omstreken). Bij 860 patiënten uit de regio Midden-Holland en 664

Tabel 3. Verdeling van positieve fx77-panels gecombineerd met fx5- en Phadiatop-Infant-panels.

A		Regio Midden-Holland		Regio Amsterdam	
fx5	fx77	aantal	percentage	aantal	percentage
+	+	61	8	51	15
-	+	114	15	33	10
+	-	35	4	32	9
-	-	573	73	227	66
	totaal	783		343	

B		Regio Midden-Holland		Regio Amsterdam	
Phadiatop Infant	fx77	aantal	percentage	aantal	percentage
+	+	14	18	61	19
-	+	2	3	6	2
+	-	14	18	78	24
-	-	47	61	177	55
	totaal	77		322	

patiënten uit de regio Amsterdam is het fx77-panel bepaald naast het fx5-panel of Phadiatop Infant panel (bij kinderen < 4 jaar). Het cohort uit Midden-Holland bevatte 77 patiënten jonger dan 4 jaar en Amsterdam 321 patiënten jonger dan 4 jaar. Positief geteste sera zijn uitgesplitst in de afzonderlijke losse allergenen (Tabel 1, pagina 51). In deze studie is gebruikgemaakt van serummonsters van patiënten uit eerste- en tweedelijnscentra, waarbij niet altijd traceerbaar was of dubbelblinde voedselprovocatie en anamnese op een gestandaardiseerde wijze zijn afgenomen.

Bij een sensibilisatie voor pinda (f13) werden Ara h 2, Ara h 8 en CCD ingezet. Indien Ara h 2 en Ara h 8 negatief waren, is in de regio Midden-Holland doorgetest op Ara h 1, Ara h 3 en Ara h 9. Bij sensibilisatie voor hazelnoot (f17) werden Cor a 1, Cor a 8 en CCD ingezet. Bij de patiënten uit de regio Midden-Holland met sensibilisatie voor kippen-eiwit (f1) is tevens de component Gal d 1 bepaald.

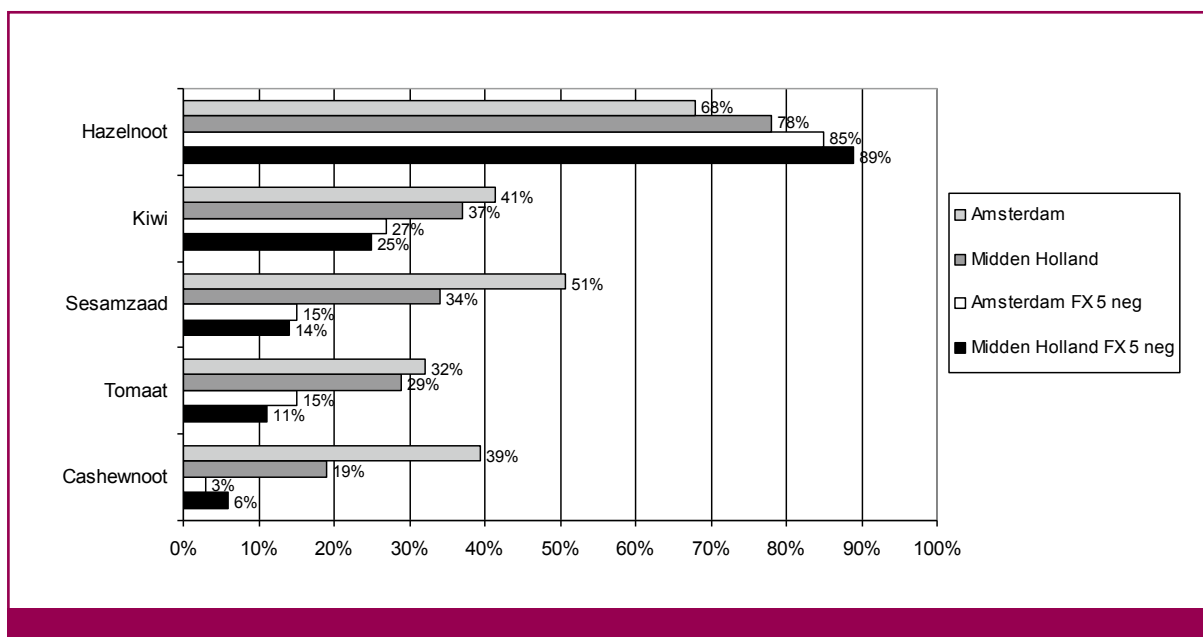
Van de patiënten bij wie allergeencomponenten zijn bepaald is, indien beschikbaar, in de status gezocht naar anamnestiche gegevens over allergische en klinische klachten.

De allergiediagnostiek is op beide laboratoria uitge-

voerd op een ImmunoCap-250 systeem (Phadia). De afzonderlijk gemeten sIgE met een concentratie > 0,35 kU/l werd als positief beschouwd. Indien de uitslag van sIgE van hazelnoot (f17) hoger is dan Cor a1, kunnen andere componenten, bijvoorbeeld Cor a 14 of Cor a 9, een rol spelen en wordt dit geïnterpreteerd als een verhoogde kans op een ernstige klinische reactie. Patiënten met een totaal-IgE > 5000 (n = 5) werden buiten beschouwing gelaten vanwege interferentie van IgE in de sIgE-bepaling.

Resultaten

Van alle uitgevoerde fx77-panels waren er respectievelijk in de regio Midden-Holland en Amsterdam 191 en 151 (22%, 23%) patiënten positief (Tabel 3). Hiervan waren respectievelijk 116 en 39 patiënten negatief voor de fx5-screening of Phadiatop Infant. Bij 78% van de patiënten met een positieve fx77-uitslag werd duidelijk sensibilisatie aangetoond voor de diverse allergenen, waarvan het meest voor hazelnoot (Figuur 1). Ook bij patiënten met een negatieve fx5-panel werd met name hazelnootsensibilisatie aangetoond. Al deze sensibilisaties zouden in het verleden niet zijn opgemerkt met enkel fx5-screenings.



Figuur 1. Percentage positieve sIgE na uitsplitsing van positieve fx77-panels. Tevens percentage positieve sIgE na uitsplitsing van fx77-panels van patiënten met een negatieve fx5-panel.

In tegenstelling tot de groep met een positief fx5-panel leverde een additioneel fx77-panel bij de patiënten met een negatieve Phadiatop Infant zeer beperkt aanvullende informatie op. Slechts 2-3% had een positieve uitslag voor het fx77-panel in combinatie met een negatieve Phadiatop Infant (Tabel 3). Uit de gegevens in de status bleek dat het niet uitvoeren van een fx77-screening bij zes van de zeven patiënten niet zou hebben geleid tot het missen van klinisch relevante allergie.

De meerwaarde van allergeencomponenten bij gesensibiliseerde patiënten is onderzocht door middel van vervolgonderzoek. Voor pinda-allergeencomponenten is bij respectievelijk 40% en 38% van de patiënten een hoogrisico-inschatting op een ernstige klinische reactie gevonden (Tabel 4, pagina 54). Dit was met name sensibilisatie voor Ara h 2, met aanvullend Ara h 1 en Ara h 9. Het hoogrisicoprofiel voor pinda (Tabel 2, pagina 51 en Tabel 4, pagina 54) was in de regio Midden-Holland bij negen van de veertien en in Amsterdam bij zeven van de zestien patiënten geassocieerd met een eerdere klinische reactie op pinda's of noten zoals urticaria, benauwdheid en zwelling. Anafylaxieverschijnselen zijn binnen deze studiepopulaties niet beschreven.

Om na te gaan of er een associatie bestond tussen de uitslagen van de allergeencomponenten en een sen-

sibilisatie voor boompollen is onderzocht hoeveel patiënten waren gesensibiliseerd voor berkenpollen. Zowel in regio Midden-Holland als in Amsterdam waren alle Ara h 8-gesensibiliseerde patiënten tevens gesensibiliseerd voor boompollen. In de regio Midden-Holland werd bij zes van de elf Ara h 2-gesensibiliseerde patiënten de sensibilisatie voor berkenpollen onderzocht. Deze waren allen positief voor berkenpollen. In regio Amsterdam daarentegen was geen van de patiënten in de Ara h 2-groep (0/16) gesensibiliseerd voor berkenpollen.

Van de patiënten met een hazelnootsensibilisatie werd door middel van allergeencomponenten bij respectievelijk 17% (M) en 12% (A) een hoog risico op een klinisch relevante reactie aangetoond (Tabel 4, pagina 54). Van de klinisch relevante allergeencomponent Cor a 8 is bij drie van de zes Cor a 8-gesensibiliseerde patiënten een klinische reactie op noten beschreven en bij twee van de elf van de Cor a 1- en Cor a 8-gesensibiliseerde patiënten. In Amsterdam was echter een groot deel van de patiënten (33%) zowel Cor a 1- als Cor a 8-negatief. Bij respectievelijk 55 en 33 patiënten is tevens sIgE tegen berkenpollen bepaald. Sensibilisatie voor Cor a 1 ging in alle gevallen gepaard met sensibilisatie voor boompollen. Bij de Cor a 8-positieve patiënten was respectievelijk 100% en 75% van de patiënten tevens gesensibiliseerd voor boompollen of berk.

Tabel 4. Uitsplitsingen van allergeencomponenten voor pinda, hazelnoot en kippen-eiwit.

Pinda	f13 positief	Ara h 2		Ara h 2 & 8 pos		Ara h 1 *		Ara h 3 *		Ara h 9 *		Ara h 8		Ara h 2 en 8 neg		Overige†	
		73	11	15%	15	20,5%	1	1%	0	0%	2	3%	29	40%	15	20,5%	0
Midden Holland	73	11	15%	15	20,5%	1	1%	0	0%	2	3%	29	40%	15	20,5%	0	0%
Amsterdam	66	16	24%	9	14%							12	18%	26	39%	3	5%
infant screening	37	13		3								0		21		0	
fx5	29	3		6								12		5		3	
Hazelnoot	f17 positief	Cor a 8		Cor a 8 & 1 pos		f17 > Cor a 1		Cor a 1 = f17		Cor a 8 en 1 neg		overige					
Midden Holland	78	2	3%	8	10%	3	4%	60	77%	5	6%	0	0%				
Amsterdam	75	4	5%	3	4%	2	3%	38	51%	25	33%	3	4%				
infant screening	29	3		0		1		4		21		0					
fx5	46	1		3		1		34		4		3					
Kippen-eiwit	f1 positief	Gal d 1		overige													
Midden Holland	31	14	45%	17	55%												

* Negatief voor Ara h 2 en Ara h 8. † Onder 'overige' vallen CCD > f13 en of f17 of totaal-IgE > 5000. In oranje: verhoogde kans op klinische reactie.

Van de patiënten met kippen-eiwitsensibilisatie was 45% positief voor het klinisch relevant allergeencomponent Gal d 1. Deze sensibilisaties gingen veelal gepaard met sensibilisaties voor overige voedselallergenen en daarnaast kon bij 30% een klinische reactie op het eten van kippen-ei worden achterhaald.

Discussie

Naast het algemeen gebruikte voedselpaneel fx5 kan met het fx77-paneel worden gescreend op relevante sensibilisaties voor hazelnoot, sesamzaad, cashewnoot, kiwi en tomaat. Daarnaast kan door vervolgonderzoek met allergeencomponenten het risico op een klinisch ernstige reactie worden ingeschat. In deze studie zijn het fx77-paneel en een aantal allergeencomponenten gevalideerd in eerste- en tweedelijnsdiagnostiek.

Onafhankelijk van het type aanvrager komt het percentage positief bevonden fx77-panels voor beide regio's sterk overeen, evenals het percentage gevonden uitsplitsingen. Het gebruik van het fx77-paneel naast het fx5-paneel resulteert in een toename van 10-15% nieuw gevonden sensibilisaties. Hazelnootsensibilisatie wordt, door kruisreactie met berkenpollen, zoals verwacht het meest gevonden. Daarnaast werden ook mogelijk relevante sensibilisaties aangetoond voor sesamzaad, kiwi, cashewnoot en tomaat, die in het verleden gemist zouden zijn bij het enkel screenen door middel van fx5.

Het uitvoeren van een aanvullend fx77-paneel bij patiënten met een negatieve Phadiatop-Infant-screening leverde beperkt extra informatie op. Slechts 2-3% van de patiënten had een positieve uitslag voor fx77 bij een negatieve Phadiatop-Infant-screening. Dit zou veroorzaakt kunnen worden door een geringe blootstelling aan deze voedingsmiddelen bij kinderen onder de 4 jaar of door geringe sensibilisatie voor boompollen op deze jonge leeftijd.²⁹ Indien het fx77-paneel alleen wordt uitgevoerd bij een positieve Phadiatop-Infant, kan het aantal panels met 60% worden gereduceerd. Uitzondering hierop zijn anamnesticke aanwijzingen voor bijvoorbeeld notenallergie bij een negatieve Phadiatop-Infant.

Vervolgonderzoek met allergeencomponenten van pinda of hazelnoot kunnen gebruikt worden om primaire van secundaire sensibilisatie te onderscheiden. Dit onderscheid is klinisch van belang omdat bij secundaire sensibilisatie de patiënt een strikt dieet kan worden bespaard.²²

In beide centra werd bij 40% van de patiënten met een positieve pindascreening een klinisch relevante sensibilisatie aangetoond voor de pinda-component Ara h 2. Uit een recente studie bleek dat positiviteit voor Ara h 1 en 3 eveneens geassocieerd was met een klinisch ernstigere allergie.¹⁹ Bij een negatieve Ara h 2- en -8-test, werden in de regio Midden-Holland Ara h 1, 3 en 9 toegevoegd. Bij één patiënt was deze sensibilisatie herleidbaar naar anamnestiche aanwijzingen voor een klinisch relevante pinda-allergie. Voor Ara h 9 kon in deze studie deze associatie vanwege gebrek aan klinische gegevens niet bevestigd worden.

In de literatuur is de associatie van sensibilisatie voor Ara h 8 met sensibilisatie voor boompollen veelvuldig beschreven. Er is een opvallend verschil in het percentage sensibilisatie voor boompollen tussen de centra. In Midden-Holland waren alle Ara h 8- en een groot deel van de Ara h 2-positieve patiënten gesensibiliseerd voor boompollen. In de populatie in Amsterdam waren echter alleen de Ara h 8-positieve patiënten gesensibiliseerd voor berkenpollen. Dit verschil zou verklaard kunnen worden door het leeftijdsverschil tussen de populaties. Het percentage Ara h 2-positieve patiënten (36% en 38%) is vergelijkbaar met wat uit de literatuur bekend is. In een recente Zweedse studie waarbij geboortecohorten werden gebruikt, werd een percentage van 53% gerapporteerd bij 8-jarigen.¹⁹

Slechts 9-13% van de patiënten die positief waren voor sIgE hazelnootextract, was gesensibiliseerd voor de klinisch relevante hazelnootcomponent Cor a 8. Deze sensibilisaties waren in 75% van de gevallen geassocieerd met sensibilisatie voor cashewnoot en sesam. Ondanks het geringe aantal klinisch relevante sensibilisaties dat is opgepikt, wordt het uitvoeren van componentanalyse voor hazelnoot als toegevoegde waarde gezien.²⁶ Het aanwezig zijn van een klinisch minder relevante component zoals Cor a 1 kan helpen in de voorlichting aan patiënten en in het voorkómen van een strikt dieet.

Vergeleken met de regio Midden-Holland was in Amsterdam een groter deel van de allergeencomponentenuitsplitsingen voor pinda en hazelnoot inconclusief. Om na te gaan of deze observatie een leeftijdsafhankelijk fenomeen is, is de uitsplitsing van de componenten specifiek bekeken in een subgroep

van patiënten onder de 4 jaar. De uitsplitsing met de pinda- en hazelnootcomponenten gaf in respectievelijk 21 van de 26 en 21 van de 25 gevallen geen verklaring voor een positieve sIgE voor pinda of hazelnoot. Dit betrof allemaal kinderen jonger dan 2 jaar met een laag sIgE (klasse 1 of 2). In deze groep waren er anamnestiche drie en vier meldingen van reactie op pinda of noten. Deze beperkte sensibilisatie zou verklaard kunnen worden door een beperkte blootstelling van kinderen aan noten, beperkte sensibilisatie voor boompollen of door het missen van aanvullende testen zoals Ara h1, 3 of 9 of de hazelnootcomponent Cor a 9.²⁹ Cor a 9 zou een betere voorspeller zijn voor klinisch relevante allergie.³⁰ Het toepassen van Cor a 9 is in de praktijk echter lastig, gezien het gebrek aan geschikte routinetesten.

Voor kippen-eiwit is in 45% van de gevallen sensibilisatie gevonden voor het klinisch relevante Gal d 1-eiwit. De aanwezigheid van deze IgE-antistoffen tegen het ovomucoïdeiwit Gal d 1 is geassocieerd met een verhoogd risico op een klinische reactie op zowel verhit als onverhit kippen-eiwit. Bij een negatieve testuitslag op Gal d 1 zal een patiënt goed doorbakken kippen-eiwit zoals verwerkt in vele (bak)producten wel verdragen.²⁸ Er was slechts beperkt klinische informatie voorhanden om een relatie met klinisch relevante allergie te bevestigen.

Conclusies

Bij screenend allergieonderzoek op voedselallergenen is het aanvullend testen met een fx77-panel van toegevoegde waarde naast een fx5-panel en een positief Phadiatop Infant-panel. Bij een negatief Phadiatop Infant-panel heeft het aanvullende fx77-panel weinig meerwaarde. De verfijnde diagnostiek door middel van allergeencomponenten heeft toegevoegde waarde voor een allergische patiënt omdat onderscheid gemaakt kan worden tussen secundaire (paraberk-syndroom) en/of een primaire sensibilisatie voor klinisch relevante allergenen. Dit onderscheid heeft veel consequenties voor het al dan niet volgen van een levenslang dieet. De kennis van sensibilisatie op het niveau van allergeencomponenten geeft de mogelijkheid om desensibilisatietherapie uit te voeren met enkel het betreffende allergeen in plaats van het gehele extract. Hiermee wordt eventuele sensibilisatie van andere epitopen voorkomen.³¹

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Uitbreiding van de voedsel screening met het fx77-panel heeft toegevoegde waarde doordat het beter aansluit bij het huidige eetpatroon in Nederland.
2. Het onderzoek naar sIgE-antistoffen tegen allergeencomponenten van pinda, hazelnoot en kippenei-eiwit kan gebruikt worden om het risico op een klinische reactie in te schatten.
3. Bij een laagrisicoprofiel zonder klinische symptomen kan veel patiënten een levenslang dieet worden bespaard.

Referenties

1. Gezondheidsraad. Voedselallergie, publicatienr. 2007/07. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007. Te raadplegen via: <http://www.gezondheidsraad.nl/nl/adviezen/voedselallergie>.
2. Chafen J, Newberry SJ, Riedl MA, et al. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *JAMA* 2010;303:1848-56.
3. Bock S, Muñoz-Furlong A, Sampson H. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:191-3.
4. Groot H de. Allergie voor cashewnoten en pinda's. *Ned Tijdschr Allergie & Astma* 2007;7:136-41.
5. Clark A, Ewan P. The development and progression of allergy to multiple nuts at different ages. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:507-11.
6. Rance F, Bidat E, Bourrier T, et al. Cashew allergy: observations of 42 children without associated peanut allergy. *Allergy* 2003;58:1311-6.
7. Hourihane JO'B, Harris H, Langton-Hewer S, et al. Clinical features of cashew allergy. *Allergy* 2001;56:252-3.
8. Langeveld-Wildschut, E. Allergie voor sesamzaad, en een druk sociaal leven, een moeilijke combinatie. *Ned Tijdschr Allergie & Astma* 2002;6:257-9.
9. Stutius L, Sheehan WJ, Rangsinhienchai P, et al. Characterizing the Relationship Between Sesame, Coconut, and Nut Allergy in Children. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:1114-8.
10. Lucas J, Grimshaw K, Collins K, et al. Kiwi fruit is a significant allergen and is associated with differing patterns of reactivity in children and adults. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1115-21.
11. Beezhold D, Sussman G, Liss G, et al. Latex allergy can induce clinical reactions to specific foods. *Clin Exp Allergy* 1996;26:416-22.
12. Krause S, Reese G, Randow S, et al. Lipid transfer protein (Ara h 9) as a new peanut allergen relevant for a Mediterranean allergic population. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:771-8.
13. Flinterman A, Akkerdaas J, Knulst A, et al. Hazelnut allergy: from pollen-associated mild allergy to severe anaphylactic reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2008;8:261-5.
14. De Amici M, Mosca, Vignini M. Recombinant birch allergens (Bet v 1 and Bet v 2) and the oral allergy syndrome in patients allergic to birch pollen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;91:490-2.
15. Akkerdaas JH, Ree R van. Hazelnootallergie: een overzicht. *Ned Tijdschr Allergie & Astma* 2006;6:76-83.
16. Mittag D, Akkerdaas J, Ballmer-Weber BK, et al. Ara h 8, a Bet v 1-homologous allergen from peanut, is a major allergen in patients with combined birch pollen and peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1410-7.
17. Schocker F, Lüttkopf D, Scheurer S, et al. Recombinant lipid transfer protein Cor a 8 from hazelnut: a new tool for in vitro diagnosis of potentially severe hazelnut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:141-7.
18. Nicolaou N, Poorafshar M, Murray C, et al. Allergy or tolerance in children sensitized to peanut: prevalence and differentiation using component-resolved diagnostics. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:191-7.e1-13.
19. Asarnej A, Movérare R, Ostblom E, et al. IgE to peanut allergen components: relation to peanut symptoms and pollen sensitization in 8-year-olds. *Allergy* 2010;65:1189-95.
20. Movérare R, Ahlstedt S, Bengtsson U, et al. Evaluation of IgE antibodies to recombinant peanut allergens in patients with reported reactions to peanut. *Int Arch Allergy Immunol* 2011;156:282-90.
21. Veen M van der, Ree R van, Aalberse RC, et al. Poor biologic activity of cross-reactive IgE directed to carbohydrate determinants of glycoproteins. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:327-34.
22. Flinterman A, Akkerdaas JH, Hartog Jager CF den, et al. Lipid transfer protein-linked hazelnut allergy in children from a non-Mediterranean birch-endemic area. *J Allergy*

Clin Immunol 2008;121:423-28.e2.

23. Wensing M, Akkerdaas JH, Leeuwen WA van, et al. IgE to Bet v 1 and profilin: cross-reactivity patterns and clinical relevance. *J Allergy Clin Immunol* 2002;10:435-42.

24. Bohle B. The impact of pollen-related food allergens on pollen allergy. *Allergy* 2007;62:3-10.

25. Fernández-Rivas M, Bolhaar S, González-Mancebo E, et al. Apple allergy across Europe: how allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:481-8.

26. 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.

27. Ando H, Movérare R, Kondo Y, et al. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:583-8.

28. 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.

29. Knop KJ de, Verweij MM, Grimmelikhuijsen M, et al. Age-related sensitization profiles for hazelnut (*Corylus avellana*) in a birch-endemic region. *Pediatric Allergy Immunol* 2011;22:139-49.

30. Julge K, Vasar M, Björkstén B. Development of allergy and IgE antibodies during the first five years of life in Estonian children. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1854-61.

31. Zuidmeer-Jongejan L, Fernandez-Rivas M, Poulsen LK, et al. FAST: Towards safe and effective subcutaneous immunotherapy of persistent life-threatening food allergies. *Clin Transl Allergy* 2012;2:5.

Ontvangen 27 juli 2012, geaccepteerd 24 januari 2013.