

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/251318724>

# M47NHG-Standaard Voedselovergevoeligheid

Article in *Huisarts en Wetenschap* · October 2010

DOI: 10.1007/BF03089284

---

CITATIONS

9

---

READS

333

6 authors, including:



[Plbj Lucassen](#)

Radboud University

227 PUBLICATIONS 6,461 CITATIONS

[SEE PROFILE](#)

# NHG-Standaard Voedselovergevoeligheid

## Eerste herziening

Lucassen PLBJ, Albeda FW, Van Reisen MT, Silvius AM, Wensing C, Luning-Koster MN. Huisarts Wet 2010;53;(10):537-53.

De standaard en de wetenschappelijke verantwoording zijn geactualiseerd en uitgebreid ten opzichte van de vorige versie (NHG-Standaard Voedselovergevoeligheid bij zuigelingen, Huisarts Wet 1995;38:178-84).

### Inleiding

Voedselovergevoeligheid is een overkoepelende term voor ongewenste reproduceerbare reacties op voedsel in een hoeveelheid die getolereerd wordt door 'normale' personen.<sup>1</sup>

De NHG-Standaard Voedselovergevoeligheid geeft richtlijnen voor de diagnostiek en het beleid bij *allergische* voedselovergevoeligheid (synoniem: voedselallergie) bij kinderen en volwassenen. De handelwijze bij een anafylaxie op voedsel en bij een vermoeden van coeliakie wordt apart besproken. (Zie kader Anafylaxie bij voedselallergie en kader Coeliakie).

Voor diagnostiek en beleid bij *niet-allergische* voedselovergevoeligheid (voorheen: 'voedselintolerantie') worden in deze standaard geen richtlijnen gegeven, maar omdat patiënten regelmatig vragen stellen over lactose-intolerantie en voedseladditieven is enige informatie hierover opgenomen in de paragraaf Achtergronden.

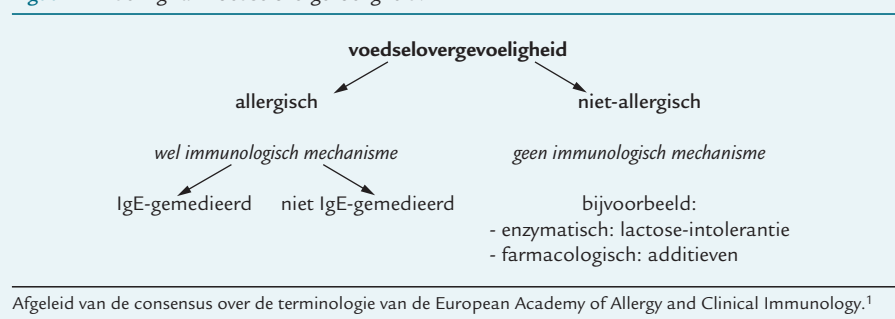
Bij een vermoeden van voedselallergie is een zorgvuldige anamnestiche inschatting belangrijk, omdat het ten onrechte stellen van de diagnose voedselallergie nadelige gevolgen kan hebben. Nadelige gevolgen kunnen zijn een stagnerende introductie van bijvoeding bij zuigelingen, slechte groei of ondervoeding, fixatie op voedsel als oorzaak van onschuldige symptomen, sociaal isolement en achterwege blijven van verdere diagnostiek of behandeling in het geval van een andere aandoening.<sup>2</sup> Bij een aanhoudend vermoeden van voedselallergie vindt bevestiging van de diagnose plaats in de tweede lijn. Het gedeelte dat over koemelkallergie gaat, komt in grote lijnen overeen met de *Landelijke standaard voedselallergie bij zuigelingen* van de Jeugdgezondheidszorg.<sup>3</sup> Het gedeelte over coeliakie sluit aan bij de multidisciplinaire *Richtlijn Coeliakie en Dermatitis Herpetiformis*.<sup>4</sup>

### Achtergronden

#### Nadere indeling en begrippen

De indeling van voedselovergevoeligheid wordt gemaakt op grond van het onderliggende pathofysiologische mechanisme. Zij is weergegeven in *figuur 1*.

**Figuur 1** Indeling van voedselovergevoeligheid.



*Allergische voedselovergevoeligheid (voedselallergie)* Voedselallergie<sup>5</sup> kan immunoglobuline-E-(IgE)-gemedieerd en niet-IgE-gemedieerd zijn.

Een *IgE-gemedieerde* voedselallergie kan pas ontstaan na *sensibilisatie*.<sup>6</sup> Sensibilisatie is het gevoelig worden van het lichaam voor lichaamsvreemde eiwitten na contact met het allergeen. Vaak is er sprake van een verhoging van specifiek IgE (sIgE) in het bloed of van kwaddelvorming bij een huidtest. Sensibilisatie betekent niet dat er altijd een allergische reactie ontstaat na inname van het allergeen. Asymptomatische sensibilisatie komt namelijk regelmatig voor.

Bij *niet-IgE-gemedieerde* voedselallergie<sup>7</sup> treedt een allergische reactie op na inname van een voedselallergeen, zonder dat sensibilisatie aantoonbaar is. Een voorbeeld daarvan is de cellulaire reactie die leidt tot een intestinale ontsteking, zoals bij coeliakie (zie kader) of eosinofiele oesofagitis.<sup>8</sup> Deze diagnoses worden gesteld door middel van biopsieën uit het maag-darmkanaal. Een allergie voor koemelk, ei, pinda en andere voedselallergenen kan zowel IgE- als niet-IgE-gemedieerd zijn.<sup>9</sup> Bij beide vormen van voedselallergie kunnen na inname van het allergeen symptomen van de huid, het maag-darmstelsel, de luchtwegen en/of het hart- en vaatstelsel ontstaan.

*Niet-allergische voedselovergevoeligheid (voorheen: voedselintolerantie)*

Niet-allergische voedselovergevoeligheid is een ongewenste en reproduceerbare niet-immuungemedieerde reactie op voedsel in hoeveelheden die wel getolereerd worden door anderen.

Het meest voorkomend is een *lactose-intolerantie* als gevolg van een lactasedeficiëntie.<sup>10</sup> Kenmerkende klachten zijn buikkrampen, diarree en flatulentie na inname van melk. Lactasedeficiëntie is normaal bij prematuren en bij de meeste niet-kaukasische volwassenen. Een congenitale lactasedefi-

ciëntie is bij aterre zuigelingen uitermate zeldzaam. Een tijdelijke lactasedeficiëntie kan ontstaan na beschadiging van het dun-

### Belangrijkste wijzigingen

- De standaard geeft met name richtlijnen voor zuigelingen, maar ook voor oudere kinderen en volwassenen.
- Naast koemelkallergie besteedt de standaard ook aandacht aan allergie voor andere allergenen zoals ei, pinda en noten, en aan het oraal allergiesyndroom.
- In de standaard zijn aparte kaders opgenomen met de handelwijze bij anafylaxie en bij een vermoeden van coeliakie.

### Kernboodschappen

- Tien procent van de bevolking rapporteert een voedselovergevoeligheid. Bij maximaal 4% is daadwerkelijk sprake van een voedselallergie.
- Een vermoeden van voedselallergie bij zuigelingen is meestal niet terecht.
- Bloedonderzoek heeft geen plaats in de diagnostiek van voedselovergevoeligheid, behalve bij een vermoeden van coeliakie.
- Een open eliminatie-provocatie kan gebruikt worden om voedselallergie onwaarschijnlijk te maken.
- Een zekere diagnose voedselallergie is alleen te stellen met een dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie. Dit kan vooralsnog alleen in de tweede lijn.
- Onterecht voorgeschreven eliminatiedieten kunnen nadelige effecten hebben, zoals een stagnerende introductie van bijvoeding en fixatie op voedsel als oorzaak van onschuldige symptomen.
- Na vier maanden kan bij de zuigeling vaste voeding geïntroduceerd worden zonder dat de kans op een allergie toeneemt.

nedarmslijmvlies, meestal ten gevolge van een banale gastro-enteritis.

*Kleurstoffen en conserveermiddelen* worden soms aangewezen als vermoedelijke oorzaak van druk gedrag bij kinderen. Het advies om het gebruik van kleurstoffen en conserveermiddelen te vermijden met als doel druk gedrag te verminderen is echter onvoldoende onderbouwd. De invloed van suiker op hyperactief gedrag is niet aangetoond.<sup>11</sup>

#### Epidemiologie

Het vermoeden van voedselovergevoelheid komt veel vaker voor dan een aangetoonde voedselallergie. Meer dan 10% van de bevolking denkt een voedselovergevoelheid te hebben. Er worden vaak diëten toegepast zonder dat goed beoordeeld is of de klachten wel aan een allergie te wijten

#### Inbreng van de patiënt

De NHG-Standaarden geven richtlijnen voor het handelen van de huisarts; de rol van de huisarts staat dan ook centraal. Daarbij geldt echter altijd dat factoren van de kant van de patiënt het beleid mede bepalen. Om praktische redenen komt dit uitgangspunt niet telkens opnieuw in de richtlijn aan de orde, maar wordt het hier expliciet vermeld. De huisarts stelt waar mogelijk zijn beleid vast in samenspraak met de patiënt, met inachtneming van diens specifieke omstandigheden en met erkenning van diens eigen verantwoordelijkheid, waarbij adequate voorlichting een voorwaarde is.

#### Afweging door de huisarts

Het persoonlijk inzicht van de huisarts is uiteraard bij alle richtlijnen een belangrijk aspect. Afweging van de relevante factoren in de concrete situatie zal beredeneerd afwijken van het hierna beschreven beleid kunnen rechtvaardigen. Dat laat onverlet dat deze standaard bedoeld is om te fungeren als maat en houvast.

#### Delegeren van taken

NHG-Standaarden bevatten richtlijnen voor huisartsen. Dit betekent niet dat de huisarts alle genoemde taken persoonlijk moet verrichten. Sommige taken kunnen worden gedelegeerd aan de praktijkassistente, praktijkondersteuner of praktijkverpleegkundige, mits zij worden ondersteund door duidelijke werkafspraken waarin wordt vastgelegd in welke situaties de huisarts moet worden geraadpleegd en mits de huisarts toeziet op de kwaliteit. Omdat de feitelijke keuze van de te delegeren taken sterk afhankelijk is van de lokale situatie, bevatten de standaarden daarvoor geen concrete aanbevelingen.

zijn.<sup>12</sup> Het is onbekend hoe vaak een huisarts geconsulteerd wordt voor voedselovergevoelheid.

De prevalentie van aangetoonde voedselallergie bij kinderen<sup>13</sup> en volwassenen<sup>14</sup> wordt geschat op 1 tot 4%. Er zijn aanwijzingen dat het aantal mensen dat gesensibiliseerd is voor voedselallergenen tweemaal zo hoog is; de helft van die mensen heeft dus geen klachten.<sup>6</sup> De betrokken voedselallergenen zijn meestal koemelk, ei, vis, schaal- en schelpdieren, pinda, noten, soja of tarwe. Allergische voedselovergevoelheid bij zuigelingen is vrijwel altijd een *koemelkallergie*, die vaak al in de eerste levensmaanden tot uiting komt. De prevalentie wordt geschat op 1 tot 3% en neemt tot de peuterjaren sterk af.<sup>15</sup> Een soja-allergie komt voor bij maximaal 14% van de zuigelingen met een koemelkallergie<sup>16</sup> en wordt minder vaak beschreven als alleenstaande allergie. Na de introductie van bijvoeding ziet men vooral allergieën voor *ei*<sup>17</sup> en *pinda*.<sup>18</sup> *Notenallergie* komt minder vaak voor dan pinda-allergie, maar kan ernstig verlopen.<sup>19</sup>

*Kruisovergevoelheid* voor fruit of groente komt voor bij oudere kinderen en volwassenen. Hierbij ontwikkelen patiënten allergische symptomen voor voedingsmiddelen met eiwitten die lijken op het (inhalatie) allergeen waarvoor ze gesensibiliseerd zijn. Het meest bekend is de kruisovergevoelheid voor pollen (zoals berk), pit- en steenvruchten (zoals appel en perzik) of noten (zoals hazelnoot en walnoot). Het cluster van symptomen dat hierbij optreedt, wordt meestal beschreven als het *oraal allergiesyndroom*: bij inname van het allergeen ontstaat een branderig, jeukend gevoel op de lippen, mondholte of keel. Soms gaat het gepaard met een onschuldig lokaal angio-oedeem, zonder verschijnselen van larynxoedeem.<sup>20</sup>

#### Natuurlijk beloop en prognose

Bijna alle kinderen met *koemelk- en ei-allergie* ontwikkelen in de loop van enkele jaren tolerantie.<sup>21</sup> *Pinda- en notenallergie* blijft meestal levenslang bestaan, hoewel de ontwikkeling van tolerantie bij respectievelijk 20 en 10% beschreven wordt.<sup>22</sup> Het is niet waarschijnlijk dat en eczeem<sup>23</sup> en astma<sup>24</sup> het gevolg zijn van voedselallergie. Waarschijnlijk zijn het uitingen van de onderliggende atopie (zie kader).

#### Atopie

Atopie betekent dat iemand allergisch is of een aanleg heeft om allergisch te worden bij normale blootstelling aan een allergeen. In de praktijk betekent dit dat iemand gesensibiliseerd is voor inhalatie- en/of voedselallergenen en/of een positieve familieanam-

nese voor allergie heeft. De aandoeningen die bij atopie passen, zijn allergische rinitis, astma, constitutioneel eczeem en voedselallergie.

#### Diagnostische tests bij voedselallergie

De *dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovo-catie* geldt als gouden standaard bij een vermoeden van voedselallergie.<sup>25</sup> Hierbij wordt de reactie op een verdacht allergeen, verstoort in voeding die de patiënt wel kan verdragen (verum), vergeleken met de reactie op dezelfde voeding zonder het allergeen (placebo). Dit onderzoek vindt plaats tijdens twee dagopnames in het ziekenhuis. Een eerder doorgemaakte anafylaxie is geen contra-indicatie.<sup>26</sup> Momenteel wordt, op advies van de Gezondheidsraad, bestudeerd onder welke voorwaarden en op welke manier deze vorm van diagnostiek in de eerste lijn zou kunnen worden uitgevoerd voor koemelkallergie.

Een makkelijker uitvoerbaar en goedkoper alternatief is de *open eliminatie-provocatie*. Zowel de patiënt en/of diens ouder als de behandelaar weten welk voedingsmiddel in welke hoeveelheid wordt gegeven. De beoordeling wordt echter bemoeilijkt door het subjectieve karakter van veel symptomen (zoals misselijkheid, jeuk en buikpijn) en vooringenomenheid over de uitslag. Een groot nadeel van de open eliminatie-provocatie bij een vermoeden van koemelkallergie is dat de helft van de positieve uitslagen fout-positief is. Daarom is een eliminatie-provocatie met name geschikt om voedselallergie uit te sluiten, niet om deze met zekerheid aan te tonen.<sup>27</sup>

Een *slgE-bepaling* (voorheen RAST), waarbij specifieke antistoffen tegen een voedselbestanddeel worden bepaald, zegt iets over aanwezigheid en mate van sensibilisatie. De gebruikte drempelwaarden zijn bepaald in de tweede en derde lijn, en zijn daardoor ongeschikt om de voorspellingen te doen voor patiënten in de huisartsenpraktijk. Daarnaast kan een verhoogd slgE worden aangetoond terwijl de patiënt geen klachten heeft bij blootstelling aan het specifieke allergeen (asymptomatische sensibilisatie). Ook is het mogelijk allergisch te zijn zonder dat een verhoogd slgE aantoonbaar is in het bloed, bijvoorbeeld omdat de test het slgE niet weet aan te tonen (fout-negatief) of omdat er sprake is van een *niet-IgE-gemedieerde allergie*.<sup>9,28</sup>

*Huidpriktests* geven informatie over de aanwezigheid en mate van sensibilisatie. De huidpriktest heeft echter voor de diagnostiek van voedselallergie in de huisartsenpraktijk dezelfde beperkte waarde als de slgE-bepaling. De uitvoering vergt bovendien specifieke deskundigheid en ervaring.

Het bewaren van de reagentia geeft problemen omdat zij beperkt houdbaar zijn en de aandoening weinig voorkomt.<sup>29</sup>

*Huidplakproeven* voor de diagnostiek van voedselallergie worden alleen gebruikt in wetenschappelijk onderzoek of in specialistische centra en hebben daarom geen plaats in de huisartsenpraktijk.<sup>30</sup>

## Richtlijnen diagnostiek

### Symptomatologie

Een voedselallergie geeft meestal *aansluitend aan de voeding* een combinatie van telkens *dezelfde symptomen* uit *verschillende orgaan-systemen*: de huid (urticaria, jeukende rash, angio-oedeem), het maag-darmstelsel (jeuk en zwelling in de mond-keelholte, acuut braken, buikpijn of diarree), en/of de luchtwegen (rinitis, hoesten, stridor of piepen), en/of de bloedsomloop (tachycardie, hypotensie of collaps). Met name bij kinderen worden ook zeldzamere vertraagde (6-48 uur na inname) reacties beschreven van de huid (therapieresistent eczeem) en het maag-darmstelsel.<sup>31</sup> De reactie treedt op boven een drempeldosis, die verschilt per individu.

Er is echter geen enkel symptoom dat specifiek is voor het bestaan van een voedselallergie. Als verklaring voor de klachten worden daarom eerst andere oorzaken voor een ongewenste reactie op voedsel overwogen, zoals bacteriële contaminatie ('voedselvergiftiging'), psychosomatische reacties (zoals aversie) of voedingsfouten (zie tabel 1). Milde vormen van eczeem worden niet veroorzaakt door een voedselallergie. Bij *ernstig* eczeem dat onvoldoende reageert op een *adequate behandeling* kan voedselallergie een in stand houdende factor zijn.<sup>23</sup> Huilen en prikkelbaar gedrag als enige klacht worden vrijwel nooit veroorzaakt door voedselallergie.<sup>32</sup>

### Anamnese

Bij een vermoeden van voedselallergie informeert de huisarts naar de achterliggende ideeën en verwachtingen van de patiënt

(of verzorger) en gaat na wat zij zelf reeds hebben ondernomen. Indien zij het verdachte voedingsmiddel geëlimineerd hebben uit de voeding, beoordeelt de huisarts bij twijfel aan de volledigheid van de eliminatie met behulp van een voedingsdagboek en/of diëtist of het verdachte voedingsmiddel inderdaad volkomen gemeden wordt. Is dat niet het geval en heeft de patiënt na onbewuste inname geen klachten, dan is er geen voedselallergie.

De huisarts vraagt expliciet naar de volgende punten.

- Wat zijn de symptomen en hoe lang na de voeding treden ze op?<sup>33</sup>
- Treden de klachten ook op zonder blootstelling aan het verdachte voedingsmiddel? (Zo ja, dan is een voedselallergie minder waarschijnlijk.)
- Wanneer het verdachte voedingsmiddel reeds volledig vermeden wordt: blijven de klachten bestaan of keren ze weer terug?
- Komt er bij de patiënt of eerstegraads familieleden atopie voor (voedselallergie, constitutioneel eczeem, allergische rinoconjunctivitis of allergisch astma)?<sup>34</sup> Vraag nauwkeurig uit hoe de diagnose is gesteld.

Laat in geval van een onduidelijke anamnese de patiënt een diagnostisch voedingsdagboek bijhouden (zie NHG-Patiëntenbrief *Voedingsdagboek*, <http://www.nhg.org>, rubriek Patiëntenvoorlichting).

### Lichamelijk onderzoek

Voor het vaststellen van voedselallergie heeft het lichamelijk onderzoek weinig betekenis. Het dient vooral ter uitsluiting van andere pathologie. De huisarts objectiveert de gerapporteerde symptomen en verricht het daarbij passende lichamelijk onderzoek. Vanwege de veelheid aan ingangsklachten wordt daarop hier niet verder ingegaan. Beoordeel bij kinderen met langdurige gastro-intestinale klachten aan de hand van het groeiagram (op te vragen bij de

Jeugdgezondheidszorg) of er sprake is van een afbuigende groeicurve.

### Aanvullend onderzoek

Een *slgE-bepaling* of een 'screeningtest voor voedselallergenen' (een IgE-bepaling voor een mix van voedingsbestanddelen) wordt afgeraden.<sup>28</sup> Bij een positief slgE voor een of meer voedingsmiddelen is nog niet bewezen dat er een verband bestaat met de symptomen. Anderzijds kan men aan een voedselallergie lijden zonder aantoonbare sensibilisatie.

### Evaluatie

Er is sprake van een *vermoeden van een voedselallergie* indien twee of meer van de volgende criteria van toepassing zijn:<sup>3</sup>

- er is een duidelijk en herhaald verband in de tijd tussen de voedselinname en het optreden van steeds dezelfde symptomen;
- de symptomen betreffen twee of meer verschillende orgaan-systemen (maag-darm, huid, luchtwegen);
- ondanks adequate maatregelen blijven de klachten onveranderd bestaan;
- er is een positieve familieanamnese voor atopische aandoeningen.

Als de vermoedelijke voedselallergie *koemelk* betreft, verricht de huisarts bij kinderen jonger dan 1 jaar een open eliminatie-provocatie (zie *Protocol Eliminatie-provocatie* op <http://www.nhg.org>, rubriek NHG-Standaarden). Bij een negatieve uitkomst is een koemelkallergie zeer onwaarschijnlijk. Bij een positieve uitkomst is de kans 50% dat de patiënt daadwerkelijk een koemelkallergie heeft.

In geval van *andere allergenen* verricht de huisarts geen open eliminatie-provocatie. Naar provocaties met ei, pinda, noten en andere allergenen is te weinig onderzoek verricht om veilige toepassing in de eerste lijn te kunnen garanderen. Daarnaast blijft een allergie voor pinda, noten en andere allergenen vaak levenslang bestaan. Daar-

Tabel 1 Symptomen en differentiaaldiagnose bij kinderen

Symptomen passend bij allergie	Meest voorkomende (niet-allergische) oorzaken
Huid	
– urticaria of rash	meestal idiopathisch, infectie (meestal viraal), contacturticaria, aspecifieke oorzaken zoals koude, warmte, zon of druk (zie NHG-Farmacotherapeutische richtlijnen Urticaria en Contacteczeem); milde vormen van constitutioneel eczeem (zie NHG-Standaard Constitutioneel eczeem), seborrhoïsch eczeem
– eczeem	
Luchtwegen	
– verstopte of loopneus	meestal van virale origine (zie NHG-Standaard Allergische en niet-allergische rhinitis)
– volzitten of piepen	meestal virale bovenste luchtweginfecties (zie NHG-Standaard Astma bij kinderen)
Maag-darmstelsel	
– braken	regurgitatie, aversie, voedingsfouten (te veel of te snel voeden, verkeerde samenstelling van de voeding), infecties, gastro-oesofageale reflux, pylorusstenose
– diarree	gastro-enteritis of andere infecties, peuterdiarree, voedingsfouten (zie braken)
Excessief huilen	te veel prikkels, geen ritme, obstipatie, factoren in de ouder-kindinteractie

Voor farmacotherapeutische richtlijnen en standaarden, zie <http://www.nhg.org>.

## Coeliakie

### Achtergronden

Coeliakie is een T-celgemedieerde allergie voor gluten.<sup>45</sup> De prevalentie wordt geschat op 0,5% bij kinderen en 0,4% bij volwassenen. Familieleden van coeliakiepatiënten hebben een grotere kans op de aandoening.<sup>46</sup> Coeliakie kan bij jonge kinderen darmklachten en/of een groeiachterstand veroorzaken. Bij volwassenen kunnen onverklaarde malaise en/of atypische buikklachten op coeliakie wijzen. Bij de meerderheid van kinderen en volwassenen is het klinische beeld niet specifiek en soms afwezig. Onverklaarde anemie kan een aanwijzing voor coeliakie zijn. Een normaal gewicht, overgewicht en obstipatie (intermitterend met diarree) sluiten de diagnose niet uit.<sup>47</sup>

Over het natuurlijke beloop van *coeliakie* is weinig bekend. De behandeling, het volgen van een glutenvrij dieet, is ingrijpend. Het is niet duidelijk in hoeverre de behandeling, met name van een symptoomloze coeliakie, beschermt tegen latere gevolgen.<sup>48</sup> Daarom is screening door de huisarts niet aangewezen en richt de diagnostiek zich op patiënten met hinderlijke klachten.

### Diagnostiek

De huisarts vraagt *bloedonderzoek* naar coeliakie aan bij patiënten met *onverklaarde*:

- chronische intestinale klachten, of
- gewichtverlies (of bij kinderen groeivertraging), of
- anemie (zie NHG-Standaard Anemie).

Het bloedonderzoek bij verdenking op coeliakie bestaat uit een bepaling van IgA-weefseltransglutaminaseantistoffen (tTGA).<sup>49</sup> De patiënt moet in de weken voorafgaand aan het bloedonderzoek dagelijks minstens twee glutenbevattende maaltijden hebben genuttigd. Bij een glutenarm dieet kan de serologie fout-negatief zijn. Indien de tTGA-uitslag negatief is, vraagt de huisarts een totaal-IgA-bepaling aan. Bij een positieve of dubieuze tTGA-uitslag vraagt de huisarts vervolgens IgA-endomysiumantistoffen (EMA) aan. Vaak worden tTGA en totaal IgA of EMA al opeenvolgend als 'coeliakieserologie' door het laboratorium bepaald. De serologie bij kinderen jonger dan 2 jaar kan fout-negatief zijn. De precieze kans hierop is niet te geven, maar is waarschijnlijk klein.

In geval van een verhoogd tTGA is de kans ongeveer 60% dat de klachten worden veroorzaakt door coeliakie. Een aanvullend positief EMA maakt de kans op een fout-positieve uitslag zeer klein. In geval van een *positieve coeliakieserologie* vindt ter bevestiging van de diagnose verwijzing plaats naar een (kinder)maag-darm-leverarts, bij voorkeur met belangstelling voor coeliakie.

Bij een *negatieve coeliakieserologie* kan de diagnose coeliakie verworpen worden, maar verwijzing is toch aangewezen wanneer er klinische aanwijzingen zijn voor coeliakie en de patiënt:

- een IgA-deficiëntie heeft;
- familielid is van een coeliakiepatiënt;
- jonger is dan 2 jaar.

De patiënt en/of diens verzorgers krijgen het advies in afwachting van de bevestiging van de diagnose de inname van glutenbevattende voeding *niet* te verminderen, omdat dit bij de dunedarmscopie met biopsie een fout-negatieve uitslag kan veroorzaken.<sup>50</sup>

### Behandeling

De behandeling wordt geïnitieerd door de (kinder)maag-darm-leverarts en bestaat meestal uit eliminatie van tarwe, rogge, gerst, spelt en kamut uit het dieet onder begeleiding van een deskundige diëtist, het attenderen op de patiëntenvereniging (Nederlandse Coeliakie Vereniging) en een jaarlijks bloedonderzoek.

De controles vinden in principe plaats bij de kinderarts of maag-darm-leverarts. Het advies voor volwassen coeliakiepatiënten die niet gecontroleerd willen worden in de tweede lijn of die geen glutenvrij dieet willen gebruiken, is een jaarlijkse controle van gewicht, Hb, ferritine, foliumzuur, vitamine B<sub>12</sub>, calcium, albumine, alkalische fosfatase, TSH en tTGA. De huisarts laat bij aanhoudende klachten of tekenen van progressieve malabsorptie door een goed geïnformeerde diëtiste nagaan of het gluten volledig uit het dieet geëlimineerd is, of adviseert in geval van het ontbreken van een dieet dit weer te hervatten.<sup>51</sup> Bij aanhoudende klachten of groeiachterstand ondanks adequate dieetmaatregelen verwijst u opnieuw naar de maag-darm-leverarts.

om is het zinvol een vermoeden te laten bevestigen in de tweede lijn met behulp van een dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovoactie, zodat er duidelijkheid is over de noodzaak tot mijden van

het allergeen (zie Verwijzing).

Als de patiënt uitsluitend klachten heeft van een branderig, jeukend gevoel op de lippen, in de mondholte of in de keel na inname van telkens dezelfde vruchten, groente of

noten stelt de huisarts de diagnose *oraal allergiesyndroom*.

Bij een voorgeschiedenis van anafylaxie verwijst de huisarts voor verdere diagnostiek naar de tweede lijn.

## Richtlijnen beleid

### Voorlichting

Leg bij een *negatieve eliminatie-provocatie voor koemelk* aan de ouders uit dat het kind koemelk verdraagt. De moeder hoeft bij borstvoeding geen dieetmaatregelen te nemen en hypoallergene kunstvoeding is niet nodig. Bied een controleafspraak aan om de herinstructie te begeleiden.

Leg bij een *positieve eliminatie-provocatie voor koemelk* uit dat er slechts in de helft van de gevallen een werkelijke allergie is. Koemelkallergie bij kinderen gaat meestal over voor de peuterleeftijd. Een dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovoactie in de tweede lijn kan meer zekerheid over de diagnose verschaffen, maar is tijdrovend en niet overal te realiseren. Daarom kiest de huisarts, rekening houdend met het natuurlijke beloop, voor de volgende praktische aanpak. Adviseer bij een kind jonger dan 1 jaar met een positieve open eliminatieprovoactie voor koemelk het verdachte voedingsmiddel tijdelijk uit het dieet te elimineren. Zie voor de uitvoering onder Niet-medicamenteuze adviezen.

Bij patiënten met het *oraal allergiesyndroom* legt de huisarts uit dat mond-keelklachten, indien er geen andere klachten zijn, als onschuldig kunnen worden beschouwd. Het mijden van voedingsmiddelen die klachten veroorzaken is niet nodig. Bewerking (meestal verhitte) van fruit en groente kan de allergene werking laten verdwijnen.

In aansluiting op de gegeven mondelinge voorlichting kunt u de patiënt de NHG-Patiëntenbrieven over voedselovergevoeligheid meegeven. Deze brieven zijn gebaseerd op de NHG-Standaard en bevatten informatie over voedselovergevoeligheid en de behandeling ervan.

(Zie <http://www.nhg.org>, rubriek Patiënten-voorlichting.)

### Niet-medicamenteuze adviezen

Bij kinderen met *koemelkallergie die uitsluitend borstvoeding krijgen*, volgt de moeder een dieet waaruit koemelk en producten waarin dit is verwerkt zijn geëlimineerd. Bij langdurige eliminatie van koemelk bestaat bij de moeder een kans op deficiënties van onder andere vitamine B<sub>2</sub> en calcium. Verwijzing naar een diëtist is wenselijk voor het behoud van een voldoende voeding en de zekerheid van vermindering van het allergeen. Ook kan worden gekozen voor voedingssupplementen.



### Anafylaxie bij voedselallergie

Anafylaxie is waarschijnlijk bij verschijnselen van:

- de luchtwegen (stridor, piepen of dyspneu) en/of
  - de bloedsomloop (hypotensie en tachycardie of collaps);
- die optreden binnen minuten tot uren na inname van het allergeen.

Een gegeneraliseerde huidreactie, angio-oedeem en/of heftig braken of diarree kunnen eerste of bijkomende verschijnselen zijn. Binnen minuten tot uren na herstel van de eerste reactie kan opnieuw een anafylaxie ontstaan (bifasische reactie). Er is geen consensus over de gewenste observatieduur na herstel van een anafylaxie. Adviezen variëren van 4 tot 24 uur.

Risicofactoren voor een levensbedreigende anafylaxie bij voedselallergie kunnen zijn: astma, adolescentie of jongvolwassen leeftijd, een eerder doorgemaakte heftige reactie op het betreffende voedingsmiddel of een reactie op sporen van het betreffende voedingsmiddel.<sup>52</sup>

#### Handelen bij anafylaxie<sup>53</sup>

- Geef altijd onmiddellijk *epinefrine* (= adrenaline) 0,3-0,5 mg (kinderen 0,01 mg/kg, maximaal 0,3 mg) intramusculair in de buitenzijde van het dijbeen. Herhaal de toediening van epinefrine bij onvoldoende effect, verergering van de klachten of hypotensie na 5 tot 15 minuten. Let op: de werkingsduur van epinefrine is vaak korter dan de duur van de anafylaxie.
- Geef bij bronchospasme of dyspneu *salbutamol* dosisaerosol per inhalatiekamer (100 microg per keer verstuiven; 5 maal inademen; procedure 4-10 keer herhalen; bij kinderen tot 8 puffes).
- Dien zo mogelijk 10 l *zuurstof* per minuut toe via een non-rebreathing masker.
- Geef *clemastine* 2 mg intramusculair of langzaam intraveneus (kinderen 0,025 mg/kg intramusculair). Antihistaminica hebben met name effect op huid en slijmvliezen.
- Geef *dexamethason* 5 mg intramusculair of langzaam intraveneus (kinderen 0,15 mg/kg). Corticosteroïden werken pas na enige uren en spelen daarom geen rol bij herstel van de circulatie op korte termijn.
- Verwijs per ambulance naar het ziekenhuis.
- Tot aankomst van de ambulance:
  - laat bij hypotensie de patiënt liggen met de benen omhoog;
  - breng zo mogelijk een waaknaald in.

Alleen na een doorgemaakte anafylaxie schrijft u een epinefrine auto-injector voor. Geef een duidelijke instructie voor het gebruik. De patiënt mag geen bètablokker gebruiken omdat dit de werking van epinefrine teniet kan doen. Laat de auto-injector regelmatig controleren op houdbaarheid. Zorg dat de patiënt een extra exemplaar heeft voor het herhalen van de toediening in het geval van een langdurige of bifasische anafylaxie.

Wanneer de klachten pas ontstonden tijdens het afbouwen van de borstvoeding en de introductie van kunstvoeding hoeft de moeder geen dieet te volgen. De dosis koemelkeiwit in borstvoeding is gering en overschrijdt in deze gevallen meestal niet de drempeldosis die nodig is om klachten te veroorzaken.

Bij kinderen jonger dan 1 jaar met *koemelkallergie die kunstvoeding krijgen*, wordt de standaard kunstvoeding vervangen door hypoallergene voeding op basis van sterk (intensief) gehydrolyseerd wei-eiwit, bijvoorbeeld Frisopep® of Nutrilon Pepti®.<sup>35</sup> Als alternatief kan gekozen worden voor voeding op basis van sterk gehydrolyseerd caseïne-eiwit, bijvoorbeeld Friso Allergy care® of Nutramigen®. Een kunstvoeding op basis van soja wordt afgeraden in verband met een kleine kans dat het kind ook hier allergisch op reageert. In verband met een grote kans op het snel ontstaan van tolerantie vindt herintroductie van koemelk binnen enkele maanden plaats, bijvoor-

beeld op de leeftijd van 9 en 12 maanden. Bij influenzavaccinatie wordt in geval ei-allergie geadviseerd te overleggen met het RIVM of de GGD.<sup>36</sup> Zij beschikken over de actuele informatie van de allergeniciteit van het vaccin. In principe moet bij *anafylaxie door ei in de voorgeschiedenis* van de vaccinatie worden afgezien, of deze moet in het ziekenhuis plaatsvinden. Bij andere klachten van ei-allergie moet de patiënt na vaccinatie gedurende een half uur geobserveerd worden.

#### Medicamenteuze therapie

Preventieve medicamenteuze therapie met bijvoorbeeld cromoglicinezuur of orale antihistaminica is onvoldoende effectief om eliminatie van het allergeen uit de voeding overbodig te maken.<sup>37</sup> Ook orale immunotherapie met voedselallergenen is niet zinvol. De werkzaamheid en veiligheid zijn niet voldoende aangetoond.<sup>38</sup>

Voor de behandeling van urticaria wordt verwezen naar de Farmacotherapeutische richtlijn Urticaria.

Voor de behandeling van eczeem wordt verwezen naar de NHG-Standaard Constitutioneel eczeem.

Voor de behandeling van astma wordt verwezen naar de NHG-Standaarden Astma bij kinderen en Astma bij volwassenen.

#### Controles

In geval van *koemelkallergie bij zuigelingen* spreekt de huisarts frequente controles af, bijvoorbeeld op de leeftijd van 9 en van 12 maanden. Bespreek of er accidentele inname van een zuivelproduct is geweest en wat de reactie daarop was. Bespreek, als er een periode van volledige eliminatie is geweest, of de klachten zijn verdwenen dan wel zijn teruggekeerd. Indien er geen recente acute allergische klachten op koemelk zijn geweest, vindt herintroductie plaats volgens het provocatieschema (zie *protocol Eliminatie-provocatie* op <http://www.nhg.org>, rubriek NHG-Standaard). Een provocatie voor koemelk die op de leeftijd van 9 maanden positief is, wordt herhaald op de leeftijd van 12 maanden. In de tussentijd wordt het eliminatiedieet gecontinueerd. De huisarts verwijst in geval van een positieve uitslag op of na de leeftijd van 1 jaar voor een dubbelblinde placebogecontroleerde provocatie<sup>2</sup> om de diagnose koemelkallergie te laten bevestigen.

Ook bij *afwezigheid van voedselallergie* biedt de huisarts een controleafpraak na vier weken aan, om na te gaan of de herintroductie van voedsel geslaagd is.<sup>39</sup>

#### Consultatie/verwijzing

De huisarts maakt waar mogelijk afspraken met diëtisten, jeugdartsen, verloskundigen en specialisten over het beleid bij voedsel-overgevoeligheid. Ook jeugdartsen kunnen een open eliminatie-provocatie doen en begeleiding bieden bij de herintroductie van koemelk. Het is van belang dat de voorlichting over voeding en voedselovergevoeligheid op elkaar worden afgestemd. Een goede onderlinge berichtgeving is hierbij noodzakelijk.

Indicaties voor verwijzing naar een diëtist zijn:

- voorlichting over de te elimineren voeding en hoe dit praktisch uit te voeren;
- twijfel over de volledigheid van eliminatie van een voedingsmiddel (bijvoorbeeld ter ondersteuning van de voedingsanamnese of bij het persisteren van klachten tijdens een dieet);
- twijfel of het gevolgde dieet nog in een volwaardige voeding resulteert (bijvoorbeeld wanneer de moeder ter behandeling van haar zogende kind langer dan 1 maand een eliminatiedieet volgt of wanneer een eliminatiedieet wordt gevolgd

waaruit meerdere voedingsmiddelen zijn geëlimineerd).

Indicaties voor verwijzing naar een kinderarts of internist, bij voorkeur met kennis van allergologie, zijn:

- bevestiging van de diagnose koemelkallergie in geval van een positieve uitslag op de open provocatie op of na de leeftijd van 12 maanden;
- bevestiging van een voedselallergie voor andere allergenen;
- aanhoudende klachten of groeiachterstand ondanks adequate dieetmaatregelen bij reeds gediagnosticeerde voedselallergie;
- ernstige reacties op voeding.

#### Preventie

Een preventief effect van borstvoeding op het krijgen van voedselovergevoeligheid is onvoldoende aangetoond.<sup>40</sup> Andere maatregelen ter preventie van voedselallergie of andere atopische aandoeningen, zoals een eliminatiedieet tijdens het laatste trimester van de zwangerschap of tijdens de lactatie, het geven van hypoallergene kunstvoeding<sup>41</sup> of het toevoegen van probiotica aan de voeding,<sup>42</sup> zijn niet effectief en worden dus niet geadviseerd. Roken speelt geen rol bij het ontstaan van voedselallergie.<sup>43</sup>

Bijvoeding kan na de leeftijd van 4 maanden gegeven worden. Uitstel heeft geen preventief effect op het ontstaan van atopie. Adviseer ouders die een kind met een voedselallergie hebben en bang zijn dat een volgend kind dit ook zal krijgen, nieuwe voedingsmiddelen toch te introduceren omdat de kans op ernstige reacties zeer klein is.<sup>44</sup>

#### Totstandkoming

Nadat werd besloten te beginnen met de herziening van de NHG-Standaard Voedselovergevoeligheid bij zuigelingen startte in december 2008 een werkgroep Voedselovergevoeligheid. Deze werkgroep heeft een conceptversie gemaakt. De werkgroep bestond uit de volgende leden: F.W. Albeda, huisarts te Badhoevedorp; dr. P.L.B.J. Lucassen, huisarts te Bakel en senior onderzoeker aan de afdeling Eerstelijns geneeskunde van het UMC St Radboud Nijmegen; M.T. van Reisen, huisarts te Nuth, A.M. Silvius, huisarts te Leiden en werkzaam bij de afdeling Public Health en Eerstelijns Geneeskunde van het LUMC; C. Wensing, tot 1 juli 2009 werkzaam als arts M&G in huisartsenpraktijk Chaam en tot 1 januari 2010 werkzaam als docent/coördinator aan Huisartsopleiding Utrecht. M.N. Luning-Koster begeleidde de werkgroep tot juni 2010. F.S. Boukes was betrokken als senior wetenschappelijk medewerker van de afdeling Richtlijnontwikkeling en Wetenschap van het NHG. M.M. Verduijn, apotheker en senior wetenschappelijk medewerker van deze afdeling, beoordeelde de medicamenteuze adviezen. F. Jonkers was betrokken als wetenschappelijk medewerker van de afdeling Implementatie. Door de werkgroepleden werd geen belangenverstrengeling gemeld. Meer details hierover zijn te vinden in de webversie van de standaard op <http://www.nhg.org>. In april 2010 werd de ontwerpstandaard voor commentaar naar vijftig willekeurig uit het NHG-

ledenbestand gekozen huisartsen gestuurd. Twaalf commentaarformulieren werden retour ontvangen. Daarnaast is op 12 april 2010 de ontwerpstandaard besproken in een focusgroep met twaalf huisartsen, geleid door S.S.L. Mol van de afdeling Implementatie. Tevens werd commentaar ontvangen van een aantal referenten, te weten: dr. C.M.F. Kneepkens, kinderarts MDL, dr. B.J. Vlieg-Boerstra, diëtist, dr. P.L.P. Brand, kinderarts, dr. M.O. Hoekstra, kinderarts, drs. G.N. van der Meulen, kinderarts en allergoloog. Commentaren werden ook ontvangen van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, sectie Kinderallergologie, van dr. G. Wanten, MDL-arts UMC St Radboud namens de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen, en van Artsen Jeugdgezondheidszorg Nederland, de VoedselOvergevoeligheid Overleggroep Diëtisten Academische Ziekenhuizen, het diëtisten netwerk Diëtisten en VoedselOvergevoeligheid en de Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen. Naamsvermelding als referent betekent overigens niet dat een referent de standaard inhoudelijk op ieder detail onderschrijft. Tijdens de commentaar-ronde hebben J.J.A.M. van Dongen en M.H. Lunter namens de NHG-Adviesraad Standaarden beoordeeld of de ontwerpstandaard antwoord geeft op de vragen uit het herzieningsvoorstel. In juni 2010 werd de standaard becommentarieerd en geautoriseerd door de NHG-Autorisatiecommissie. De zoekstrategie die gevolgd werd bij het zoeken naar de onderbouwende literatuur is te vinden bij de webversie van deze standaard. Tevens zijn de procedures voor de ontwikkeling van de NHG-Standaarden in te zien in het procedureboek (zie <http://www.nhg.org>).  
© 2010 Nederlands Huisartsen Genootschap

#### Noten

##### Noot 1 Terminologie

Een werkgroep van de European Academy of Allergy and Clinical Immunology heeft in 2001 de terminologie voor allergie en verwante aandoeningen herzien [Gerth van Wijk 2002]. 'Overgevoeligheid' wordt gebruikt als overkoepelende term. Daaronder vallen niet alleen alle vormen van allergische reacties, maar ook controverse onderwerpen zoals bijwerkingen van voedsel en additieven en psychologische reacties.

##### Noot 2 Negatieve gevolgen van een onterecht eliminatiedieet

Bij jonge kinderen kunnen ouders terughoudend worden met het geven van bijvoeding omdat ze bang zijn dat hun kind voor meer voedingsmiddelen allergisch zal zijn [Vlieg-Boerstra 1998]. (Zeldzame) gevolgen zijn: een deficiënt dieet [Christie 2002], een vertraagde groei [Isolaure 1998] of rachitis [Fox 2004; Noimark 2008]. Bij oudere kinderen kan het ontstaan van andere, onschuldige of voorbijgaande symptomen geïnterpreteerd worden als een uiting van een (niet aangetoonde) voedselallergie, waardoor ten onrechte steeds meer voedingsmiddelen gemeen worden en zij ondervoed raken [Bouman 2000; Smits-Wintjens 2000]. De daadwerkelijke oorzaken van klachten worden niet achterhaald of behandeld [Levy 2009; Wensink 2008]. In meerdere publicaties wordt het verlies van tolerantie beschreven bij kinderen met een goed gedocumenteerde asymptomatische sensibilisatie en atopie (meestal eczeem). Pas in de periode van eliminatie ontstonden bij onbedoelde inname of provocatie acute symptomen van voedselallergie (angio-oedeem, urticaria en dyspneu) [Barbi 2004; Flinterman 2006; Larramendi 1992].

**Conclusie:** ondanks het ontbreken van gerandomiseerde onderzoeken zijn er aanwijzingen dat onterechte eliminatiedieën nadelige gevolgen voor de gezondheid kunnen hebben. Dit impliceert ook dat het van belang is om bij kinderen

met een bewezen allergie regelmatig na te gaan of er inmiddels tolerantie is opgetreden, zodat onnodig lange blootstelling aan een eliminatiedieet kan worden voorkomen.

##### Noot 3 Richtlijnen voedselallergie van de Jeugdgezondheidszorg

De werkgroep acht de op consensus gebaseerde criteria voor de diagnostiek van voedselallergie in de *Landelijke standaard voedselallergie bij zuigelingen* ook bruikbaar voor andere leeftijden [Kneepkens 2005].

##### Noot 4 Richtlijnen coeliakie van de Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen

De NHG-Standaard sluit aan bij de richtlijnen voor de huisarts op bladzijden 80 tot 82 van de multidisciplinaire *Richtlijn Coeliakie en Dermatitis Herpetiformis*, die is totstandgekomen met ondersteuning van Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO [Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen 2008].

##### Noot 5 Pathofysiologie

Centraal in de allergische reactie staan de T-lymfocyten. Delen van een voedsel eiwit worden door antigeen presenterende cellen aan deze T-cellen aangeboden. Welke stukken eiwit herkend worden hangt af van de (genetisch variabele) opbouw van de receptor op de T-cel. Welke respons de binding van een eiwit aan een T-cel tot gevolg heeft, wordt gereguleerd door cytokinen (eiwitten die een rol spelen in de afweer). Sommige cytokinen worden alleen uitgescheiden tijdens een immuunrespons, andere worden continu geproduceerd. Sommige cytokinen werken lokaal, andere circuleren door het lichaam. De combinatie van cytokinen bepaalt wat er gebeurt: afwerpen of tolereren. De reactie wordt dus door verschillende omstandigheden bepaald. Het verwerven van tolerantie voor voedsel eiwitten is een actief proces, waarbij in principe ook blootstelling aan deze eiwitten moet plaatsvinden. Allergie is een ontsparing van dit tolerantieverwervingsproces. In recent onderzoek is aangetoond dat regelmatig contact met een allergeen de immuunrespons kan verminderen (desensibilisatie) en dat onderbreking van de blootstelling aan het allergeen bij asymptomatische sensibilisatie verlies van tolerantie kan veroorzaken. Hoe het immuunsysteem in een therapeutische setting tot tolerantie kan worden aangezet wordt onderzocht (zie noot 38) [Lack 2008; Male 2006].

##### Noot 6 Sensibilisatie en IgE-gemedieerde voedselallergie

Bij een IgE-gemedieerde voedselallergie zetten geactiveerde T-cellen in de darm andere lymfocyten (B-cellen) aan om specifiek IgE (slgE) te produceren. slgE bindt aan mestcellen in weefsel of aan basofiele granulocyten in het bloed. slgE gebonden aan cellen kan maanden in het weefsel aanwezig blijven. Dit wordt *sensibilisatie* genoemd [Bruijnzeel-Koomen 2008]. Sensibilisatie kan al in utero ontstaan. Deze kinderen kunnen na de geboorte al bij een eerste blootstelling via borst- of kunstvoeding een allergische reactie vertonen. Dit is echter zeldzaam [De Boissieu 2006; Monti 2002]. Ook kan sensibilisatie of allergie ontstaan door passage van voedsel eiwitten, zoals koemelkeiwit, in de borstvoeding. Hierbij zijn grote individuele verschillen [Jarvinen 1999; Sorva 1994]. Bij hernieuwd contact met het allergeen kan dit slgE degranulatie van mestcellen en basofielen veroorzaken. Minuten tot uren later kunnen allergische symptomen ontstaan, variërend van orale tinteling, urticaria, rinitis of bronchospasme tot (in zeldzame gevallen) anafylaxie. Na een aantal uren kan een late reactie ontstaan ten gevolge van eosinofielen en mononucleaire cellen met gastro-intestinale symptomen of verergering van

bestaand eczeem als gevolg [Male 2006]. In de onderzoeken onder de algemene bevolking lijkt een verhoogd sIgE of een positieve huidpriktest zonder symptomen van allergie (*asymptomatische sensibilisatie*) een vaak voorkomend fenomeen [Pereira 2005; Venter 2006a; Zuberbier 2004]. Sensibilisatie komt ruim tweemaal zo vaak voor als aangetoonde voedselallergie [Eller 2009]. De oorzaak hiervan is onduidelijk. De mate van blootstelling aan het allergeen of het ontbreken van reactiviteit van de organen kunnen een rol spelen.

#### Noot 7

##### Niet-IgE-gemedieerde voedselallergie

Bij een niet-IgE-gemedieerde voedselallergie worden de T-lymfocyten in de darm door het allergeen geactiveerd. Bij een volgend contact bindt het allergeen zich aan de gesensitiseerde T-lymfocyten, waardoor cytokinen vrijkomen. Het effect hiervan kan lokaal in de darm optreden, maar ook elders. Sommige groepen T-cellen hebben een voorkeur voor een bepaalde plek in het lichaam en kunnen zich, nadat ze geactiveerd zijn, naar elders verplaatsen ('homing'). Dit proces verklaart waarom er symptomen als 'koemelkgeïnduceerde urticaria' bestaan [Eigenmann 2003; Iyonouchi 2008; Ortolani 2006; Sabra 2003].

#### Noot 8

##### Eosinofiele oesofagitis

Eosinofiele oesofagitis kan zowel door een niet-IgE- als door een IgE-gemedieerde voedselallergie worden veroorzaakt, door koemelk maar ook door andere allergenen. Het wordt gekenmerkt door een normale pH-metrie en intra-epitheliale eosinofielen bij histologisch onderzoek van de oesofagus. Symptomen bij jonge kinderen zijn onrust, regurgitatie, voedselweigeren en failure to thrive; symptomen bij oudere kinderen zijn dysfagie, voedselimpactie of (intermitterende) passagiestoornissen [Ireland-Jenkin 2008]. Kinderen met een eosinofiele oesofagitis reageren niet op maagzuurremmers maar wel op een eliminatiediet of corticosteroiden [Liacouras 2005]. Meestal gaan de klachten vanzelf over rond de leeftijd van 12-18 maanden [Heine 2008a]. Als (ook) de maag of dunne darm is aangetast, spreekt men van eosinofiele gastro-enteritis; als het colon is aangetast van eosinofiele colitis [Husby 2008; Kneepkens 2006]. De prevalentie in Nederland is onbekend; de wereldwijde prevalentie wordt geschat op 0,043 per 1000 kinderen en 0,025 per 1000 volwassenen [Guajardo 2002].

**Conclusie:** eosinofiele oesofagitis is zeldzaam en de diagnose kan alleen in de tweede lijn worden gesteld. Het vermoeden kan rijzen bij kinderen met een combinatie van onrust, regurgitatie, voedselweigeren en failure to thrive.

#### Noot 9

##### Gemengde niet-IgE- en IgE-gemedieerde voedselallergie

In een populatieonderzoek naar voedselovergevoeligheid bij Engelse kinderen (n = 969, prospectief geboortecohort, 83% follow-up) bleek twee derde van de allergische reacties op voedsel in het eerste levensjaar niet-IgE-gemedieerd. Op de leeftijd van 3 jaar was de verhouding omgekeerd en was twee derde van de reacties wel IgE-gemedieerd [Venter 2008]. In een populatieonderzoek onder Duitse volwassenen (n = 13.300, dwarsdoorsnedeonderzoek, 31% respons), bleek twee derde van de allergische reacties IgE-gemedieerd en een derde niet-IgE-gemedieerd [Zuberbier 2004].

#### Noot 10

##### Lactose-intolerantie

Volgens de huidige nomenclatuur is dit een niet-allergische overgevoeligheid voor lactose. Hierbij is er een tekort aan het darmenzym lactase en wordt het koolhydraat lactose in melk niet afgebroken. De overmaat aan lactose in de darm trekt vocht en elektrolyten aan en wordt

gefermenteerd door colonbacteriën, waardoor diarree, gasvorming (flatulentie) en buikkrampen ontstaan [He 2008]. De leeftijd waarop lactasevermindering ontstaat en het tempo waarin dit gebeurt, is raciaal bepaald. Het is onduidelijk in hoeverre de mate van zuivelconsumptie daarmee samenhangt.

In de tweede lijn kan als aanvullend onderzoek een waterstofademtest aangevraagd worden [Argnani 2008; He 2008; Lomer 2008]. In de praktijk is dit vaak overbodig omdat bij klachten simpelweg de melkconsumptie verlaagd of vervangen kan worden. Een half glas melk en grotere hoeveelheden bewerkte melk (kaas, zure melkproducten, ijs, tandpasta en medicijnen) worden meestal goed verdragen. Het voorbehandelen van melk met vrij verkrijgbare lactasetabletten of -druppels is mogelijk wanneer een patiënt toch een grotere hoeveelheid melk wil nuttigen, maar dit is zelden nodig [Tolboom 1987].

#### Noot 11

##### Kleurstoffen, conserveermiddelen, suiker en hyperactiviteit

In een kwalitatief goede systematische review (23 RCT's) werd onderzocht of kunstmatige kleurstoffen bij kinderen hyperactiviteit veroorzaken of versterken. De gepoolde effectgrootte (zie kader) van 15 RCT's bij kinderen met hyperactiviteit (n = 219, gemiddeld 7,9 jaar) was 0,28 (95%-BI 0,08 tot 0,49). Dit effect is klinisch niet relevant en werd alleen gemeten in de niet-geblindeerde trials. De gepoolde effectgrootte van 8 RCT's met niet-hyperactieve kinderen (n = 132) was niet-significant [Schab 2004].

Na deze systematische review verschenen nog drie relevante onderzoeken. Het eerste was een dubbelblind placebogecontroleerd gerandomiseerd cross-overonderzoek (n = 277, 3 jaar, 'Isle of Wight'-populatie), waarin kleurstoffen en conserveermiddelen werden onderzocht. In dit onderzoek was de effectgrootte 0,51, maar het effect was alleen zichtbaar voor sommige ouders en niet objectiveerbaar door gedragsonderzoekers [Bateman 2004]. Het tweede onderzoek (n = 153, 3 jaar, en n = 144, 8-9 jaar uit de algemene populatie) had een soortgelijke opzet en vond alleen in een subgroep een klein, nauwelijks klinisch relevant effect. De resultaten waren niet consistent voor de geteste stoffen, de leeftijds-groepen en gedragsbeoordelaars [McCann 2007]. Bij het derde onderzoek, een niet-geblindeerd, gerandomiseerd onderzoek naar het effect van een eliminatiediet bij Nederlandse kinderen met ADHD, werd een duidelijk gunstig effect gevonden. Het dieet werd echter door slechts vijftien kinderen gevolgd. Dit onderzoek blijft daarom buiten beschouwing [Pelsers 2009]. De relatie tussen suiker en hyperactiviteit staat beschreven in een literatuuroverzicht waarin de methode niet wordt beschreven. Dit overzicht signaleert vijf onderzoeken waarin het effect van suiker op de mate van activiteit is onderzocht met dubbelblinde placebogecontroleerde provocatie in een cross-overdesign. In totaal werden 137 hyperactieve en 34 'normale' kinderen op deze wijze onderzocht. In geen van de onderzoeken werd een verband tussen het gebruik van suiker en hyperactiviteit vastgesteld [Cruz 2006].

##### Effectgrootte

Bij de resultaten van onderzoek naar een behandeling wordt vaak een effectgrootte ('effect size') weergegeven. Dit is een gestandaardiseerde maat die het verschil weergeeft tussen het effect van de behandeling in de interventiegroep en dat in de controlegroep, uitgedrukt als gepoolde standaarddeviatie bij aanvang van het onderzoek. Waarden van 0,2 tot 0,5 wijzen op een klein, nauwelijks klinisch relevant effect, waarden van 0,5 tot 0,8 op een middelgroot, klinisch relevant effect en waarden groter dan 0,8 op een groot effect.

**Conclusie:** de werkgroep is van mening dat het advies voedseladditieven te mijden om druk gedrag te verminderen onvoldoende onderbouwd

is. Ook is niet aangetoond dat suiker invloed heeft op hyperactief gedrag.

#### Noot 12

##### Gerapporteerde voedselovergevoeligheid

In een enquêteonderzoek bij schoolkinderen (n = 2500, 9-12 jaar, respons 90%) in Friesland bleek dat 10,3% ooit een dieet had gevolgd. Een derde hiervan deed dit nog steeds ten tijde van het onderzoek. In de helft van de gevallen werd koemelkeiwit geëlimineerd en verder additieven, pinda, suiker, lactose en gluten. Een derde van de kinderen met een koemelkvrij dieet startte dit na het eerste levensjaar. De meest genoemde redenen voor een dieet waren klachten van buik (44%), huid (39%), gedrag (17%), lichte- (15%) en obesitas (10%). Het dieet was in 61% aanbevolen door een arts (huisarts 19%) [Dousma 2007]. Een dwarsdoorsnedeonderzoek van at random geselecteerde inwoners van de gemeente Utrecht (n = 1493, 18-70 jaar) liet zien dat 198 personen (12,4%) overgevoeligheid rapporteerden voor voedsel of additieven, vrouwen (15%) vaker dan mannen (9%) [Jansen 1994]. Recent onderzoek in ongeselecteerde populaties in Engeland toont een vergelijkbare prevalentie (7,2 tot 14,2%) van gerapporteerde voedselallergie onder zuigelingen [Venter 2006b], kinderen [Venter 2006a] en tieners [Pereira 2005].

**Conclusie:** meer dan 10% van de bevolking rapporteert een voedselovergevoeligheid, en een dieet wordt vaak toegepast zonder adequate voorafgaande diagnostiek.

#### Noot 13

##### Prevalentie van voedselallergie bij kinderen

Er is weinig epidemiologisch onderzoek van goede kwaliteit naar het voorkomen van voedselallergie. De kwalitatief beste gegevens zijn gepubliceerd door een 'Isle of Wight'-onderzoeksgroep. De onderzoekers volgden een geboortecohort (n = 969, follow-up > 88%) gedurende drie jaar. Bijna alle kinderen ondergingen een huidpriktest. Bij een positieve uitslag of een verdachte anamnese werden ze uitgenodigd voor een open eliminatie-provocatie. Bij wederom een positieve uitslag werd ter bevestiging een dubbelblinde placebogecontroleerde voedsel-provocatie (DBPGVP, zie noot 25) aangeboden. De prevalenties van voedselallergie op 1-, 2- en 3-jarige leeftijd waren respectievelijk 3,2%, 2,1% en 2,9% [Venter 2006b]. Van slechts 12,9% van de kinderen met een vermoeden van voedselallergie kon de diagnose bevestigd worden. Dezelfde onderzoeksgroep heeft in dwarsdoorsnedeonderzoeken de prevalenties onderzocht onder 6-jarigen (n = 798, respons 55,4%) [Venter 2006a] en tieners (n = 1636 11-jarigen + 1508 15-jarigen, respons 50%) [Pereira 2005]. De prevalenties van voedselallergie waren bij de 6-, 11- en 15-jarigen respectievelijk 1,6%, 1,4% en 2,1%. Het DARC-onderzoek onderzocht in Denemarken voedselallergie prospectief bij een geboortecohort (n = 486, geboren in het ziekenhuis). De kinderen werden onderzocht op 3-jarige leeftijd, met hun ouders en hun jongere (n = 111) en oudere (n = 301) broertjes en zusjes. Bij urticaria in de voorgeschiedenis (n = 80) werd geen provocatie gedaan. De prevalentie op de leeftijd van 3 jaar was 2,3% en bij de oudere broertjes en zusjes 1% [Osterballe 2005b]. In een vervolgonderzoek van dit geboortecohort op 6-jarige leeftijd was de prevalentie van voedselallergie 1,2%. Er werd niet aangegeven met welk provocatieonderzoek de allergie was vastgesteld [Kjaer 2008]. De meest voorkomende allergenen tot de leeftijd van 3 jaar waren koemelk, ei en pinda [Osterballe 2005b; Venter 2008; Venter 2006b], op 6-jarige leeftijd ei, pinda, koemelk, vis en sesam [Kjaer 2008; Venter 2006a] en bij tieners pinda, noten, ei, koemelk, schelpdieren en tarwe [Pereira 2005].

**Conclusie:** de prevalentie van aangetoonde voedselallergie bij kinderen varieert van ongeveer 3% op 1-jarige leeftijd tot 1-2% in de adolescentie.



Koemelk, ei en pinda zijn de meest voorkomende allergenen.

#### Noot 14

**Prevalentie van voedselallergie bij volwassenen**  
In een Duitse stedelijke populatie ( $n = 13.300$ , dwarsdoorsnedeonderzoek, respons 31%) ondergingen 794 volwassenen met een positieve anamnese voor voedselallergie verder onderzoek. Bij 216 personen werd een DBPGVP uitgevoerd. De puntprevalentie van voedselallergie werd geschat op 3,7% (95%-BI 3,1 tot 4,4). De meest voorkomende allergenen waren gerelateerd aan een kruisovergevoeligheid voor pollen [Zuberbier 2004]. In het Deense DARC-onderzoek zijn ook de ouders van het geboortecohort onderzocht ( $n = 936$ , 81% deelname, zie noot 13). De prevalentie van voedselallergie op basis van een DBPGVP was 3,2%. Pinda was het meest voorkomende allergeen. Verder werden fruit of groente, koemelk, garnaal, vis en ei als allergeen aangemerkt. Bij sensibilisatie voor pollen had 32% ook klachten van voedselallergie. De symptomen waren voornamelijk die van het oraal allergiesyndroom en in mindere mate urticaria, rinoconjunctivitis of astma [Osterballe 2005a]. In de 'Odense adolescence cohort study' ( $n = 1094$ , 22 jaar, respons 77%) rapporteerde 26,5% van de jongvolwassenen een voedselovergevoeligheid. Genoemd werden klachten van het oraal allergiesyndroom, eczeem, braken, urticaria en astma. De geschatte prevalentie van voedselallergie was 1,7% (95%-BI 1,1 tot 2,9), waarvan pinda 0,6%, garnaal 0,2% en koemelk 0,1% [Osterballe 2009].

**Conclusie:** op basis van de beschikbare onderzoeken wordt de prevalentie van voedselallergie bij volwassenen tussen de 1 en 4% geschat, met waarschijnlijk het oraal allergiesyndroom als voornaamste manifestatie. Ook bij volwassenen is de prevalentie van gerapporteerde voedselallergie veel hoger dan die van aangetoonde voedselallergie.

#### Noot 15

**Epidemiologie van koemelkallergie**  
De Gezondheidsraad schat de prevalentie van koemelkallergie in Nederland op 2-3% [Gezondheidsraad 2007]. Een overeenkomstige prevalentie werd gevonden in een systematische review van onderzoeken tot 2006 [Rona 2007]. Recente populatieonderzoeken in Engeland en Denemarken, waarin de diagnosen vaker geverifieerd worden met DBPGVP's, schatten de prevalentie van koemelkallergie in het eerste levensjaar op 1,0% [Venter 2006b] en bij kinderen van 3 jaar op 0,5-0,6% [Osterballe 2005b; Venter 2008]. Een nieuw prospectief Europees onderzoek (Europreval) waarin ook een Nederlands geboortecohort gevolgd wordt, zal meer duidelijkheid geven. Koemelkallergie bij volwassenen komt zelden voor [Lam 2008]. In een eerstelijns onderzoek onder Finse volwassenen ( $n = 1900$ ) bleek 1,5% gesensibiliseerd voor koemelk, maar was er geen relatie met klinische symptomen [Anthoni 2008].

#### Noot 16

**Soja(allergie) bij zuigelingen (met koemelkallergie)**  
Kunstvoeding op basis van soja is goedkoper en smaakt beter dan voeding op basis van sterk gehydrolyseerde koemelk. Toch wordt het gebruik ervan bij zuigelingen niet aangeraden. In een niet-systematische review werd de prevalentie van soja-allergie bij koemelkallergie geschat op 15-50% [Kerner 1997]. Een cohortonderzoek van kinderen met IgE-gemedieerde koemelkallergie ( $n = 93$ , 3 tot 41 maanden) toonde een prevalentie van IgE-gemedieerde soja-allergie van 14% (95%-BI 7,7 tot 22,7). Twaalf kinderen (13%) hadden bij aanvang van dit onderzoek al een gecombineerde koemelk- en soja-allergie. De kinderen zonder soja-allergie ( $n = 81$ ) kregen kunstvoeding op basis van soja voorgeschreven en werden gedurende een jaar gevolgd. Geen van

de kinderen ontwikkelde een IgE-gemedieerde soja-allergie tijdens de dagelijkse inname van kunstvoeding op basis van soja [Zeiger 1999]. In een Fins gerandomiseerd gecontroleerd onderzoek werden zuigelingen met koemelkallergie ( $n = 170$ , leeftijd 2 tot 11 maanden) gevolgd tot de leeftijd van 2 jaar. Ze kregen random een kunstvoeding op basis van soja of van sterk gehydrolyseerde koemelk. Als kinderen niet goed op de voeding reageerden, werd dit geobjectiveerd met een DBPGVP. Negatieve reacties werd vaker gerapporteerd bij zuigelingen die sojamelk dronken en jonger dan 6 maanden waren (5/20) dan bij zuigelingen tussen 6 tot 12 maanden (3/60) [Klemola 2002]. De werkgroep heeft geen informatie gevonden over het gebruik van soja door moeders die borstvoeding geven. Het is niet waarschijnlijk dat dit gebruik kwaad kan.

**Conclusie:** een zuigeling met koemelkallergie kan ook een soja-allergie hebben. De kans hierop wordt geschat op maximaal 14%. Daarom wordt kunstvoeding op basis van soja of sojamelk niet geadviseerd als vervanging voor koemelk bij kinderen met koemelkallergie.

#### Noot 17

**Epidemiologie van ei-allergie**  
Populatieonderzoeken in Engeland en Denemarken schatten de prevalentie van ei-allergie in het eerste levensjaar op 0,8% [Venter 2006b] en bij kinderen van 3 jaar op 1,0% tot 1,6% [Osterballe 2005b; Venter 2008]. In een Europees bevolkingsonderzoek naar luchtwegklachten en allergie ( $n = 457$ ) werd bij 1,8% van de volwassen deelnemers sensibilisatie voor ei gevonden, en rapporteerde slechts één deelnemer symptomen van allergie voor ei [Woods 2002]. Een combinatie van koemelk- en ei-allergie komt voor, maar is zeldzaam [Eggesbo 2001a; Eggesbo 2001b; Venter 2006b].

#### Noot 18

**Epidemiologie van pinda-allergie**  
Er is weinig betrouwbaar onderzoek naar de prevalentie van pinda-allergie. De diagnose wordt namelijk meestal gesteld op basis van sensibilisatie bij een verdachte anamnese [Rona 2007]. Populatieonderzoeken in Engeland en Denemarken schatten de prevalentie van pinda-allergie op 3-jarige leeftijd na sensibilisatieonderzoek en/of een open eliminatie-provocatie respectievelijk op 0,2% en 1,2% [Osterballe 2005b; Venter 2008]. Deens onderzoek kwam op basis van dubbelblind placebogecontroleerde voedselprovoCATies tot een prevalentie van 0,4% tot 0,6% bij volwassenen [Osterballe 2005b; Osterballe 2009].

#### Noot 19

**Notenallergie**  
Onder noten worden verstaan amandel, cashew, hazelnoot, kastanje, kokosnoot, macadamia, paranoot, pecannoot, pistache, pijnboompit en walnoot. Onschuldige mond-keelklachten na inname van noten kunnen veroorzaakt worden door een kruisreactie van IgE bij een pollenallergie. Dit is met name bekend bij hazelnoot, walnoot en amandel, maar kan ook voorkomen bij andere noten en bij pinda. Anafylaxie komt voor bij cashewnoten, maar wordt ook bij andere noten gerapporteerd [Boeve 2007; Clark 2003; Clark 2007; Davoren 2005]. In ziekenhuispopulaties lijken allergieën voor pinda en voor noten vaak samen voor te komen, maar in bevolkingsonderzoeken is dit minder of niet zichtbaar [Sicherer 2001b].

#### Noot 20

**Kruisovergevoeligheid en het oraal allergiesyndroom**

Bij kruisovergevoeligheid herkent het sIgE meerdere allergenen (tabel 2). Allergie voor eiwitrijke dierlijke voeding, zoals melk en ei, gaat zelden samen met kruisovergevoeligheid, maar allergie voor eiwitarme plantaardige voeding, vooral vruchten, komt vaak voor in combinatie met een pollen- of latexallergie [Bircher 1994; Sicherer 2001a]. Bij sensibilisatie voor pinda is in > 90% sprake van kruissensibilisatie met andere peulvruchten, met slechts in < 10% klinische verschijnselen van allergie [De Leon 2007]. Bij sensibilisatie voor gras ontstaan vrijwel nooit klachten na inname van een voedselallergeen waarvoor een kruissensibilisatie bestaat [Osterballe 2005a]. Kruisovergevoeligheid is vaak asymptomatisch. Ontstaan er wel klachten, dan passen deze meestal bij het oraal allergiesyndroom (OAS) [Brand 2006b; Clark 2003; Yun 2009]. Het syndroom werd voor het eerst benoemd in 1987, naar aanleiding van onderzoek bij tachtig ernstig atopische patiënten [Amlot 1987]. Uit een enquête onder 226 random geselecteerde allergologen van de American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (respons 54%) bleek dat er geen overeenstemming is over de betekenis van het begrip OAS en over de aanpak hiervan [Ma 2003]. In het algemeen wordt onder OAS een cluster van karakteristieke mond-keelsymptomen verstaan, die optreden binnen enkele minuten na inname van een allergeen.

De symptomen van een OAS moeten niet verward worden met urticaria op de plaats waar voedsel (met name groente en fruit) in aanraking komt met de huid (met name rond de mond). Dit is een regelmatig optredend onschuldig en voorbijgaand verschijnsel bij kinderen. Voedingsmiddelen veroorzaken vaker op niet-immunologische wijze urticaria, bijvoorbeeld omdat ze een directe histamine release teweegbrengen (zoals aardbeien en ei-eiwit) of histamine bevatten (wijn, kaas, belegen vis en vlees). Sommige voedingsmiddelen bevatten salicylaten, vooral steenvruchten zoals abrikozen, perziken en pruimen [Henz 1998]. Webber et al. publiceerden een systematische review over OAS. Zij vonden een kans op anafylaxie van 1,7%, maar geven aan dat er meer onderzoek nodig is om vast te stellen hoe vaak de reactie daadwerkelijk uitbreidt naar symptomen buiten de mond-keelholte [Webber 2010].

**Conclusie:** er is geen consensus over het begrip oraal allergiesyndroom (OAS), noch over de diagnose en de therapie. Meestal gaat men uit van een cluster van karakteristieke (IgE-gemedieerde) mond-keelsymptomen die ontstaan binnen minuten na inname van fruit of groente. Uitbreiding naar huid-, luchtweg of systemische symptomen is zeldzaam. Bij louter mond-keelsymptomen hoeft het voedingsmiddel niet vermeden te worden.

#### Noot 21

**Natuurlijk beloop van koemelk- en ei-allergie**  
Het natuurlijke beloop van koemelkallergie bij kinderen wordt beschreven in een Deens prospectief onderzoek ( $n = 1749$ , geboortecohort, follow-up tot 15 jaar, diagnostiek gedeeltelijk geverifieerd met een DBPGVP). Van de 39 zuigelingen met koemelkallergie was 56% tolerant geworden op de leeftijd van 1 jaar, 77% bij 2 jaar, 87% bij 3 jaar, 92% bij 5 jaar en 97% bij 15 jaar [Host 2002].

**Tabel 2** Voorbeelden van kruisovergevoeligheid

Allergeen	Kruisreagerende allergenen
Berkenpollen	noten en verse pit- en steenvruchten (zoals appel en perzik)
Graspollen	pinda en rauwe groente (zoals tomaat, selderij en wortel)
Bijvoetpollen	verse kruiden (zoals selderij, wortel en koriander)
Latex	verse ananas, banaan, avocado, kiwi en kastanje

Een systematische review van onderzoeken op basis van open provocaties meldt een eerdere ontwikkeling van tolerantie bij niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie in vergelijking met IgE-gemedieerde koemelkallergie [Wood 2003]. Dit werd bevestigd in een derdelijns onderzoek van een geselecteerd cohort Finse zuigelingen met koemelkallergie ( $n = 170$ ). Op basis van de initiële diagnose, met een DBPGVP, werd een onderverdeling gemaakt in kinderen met vroege symptomen ( $n = 97$ , 66% IgE-gemedieerd) en een met late symptomen ( $n = 73$ , 31% IgE-gemedieerd). Met een jaarlijkse open eliminatie-provocatie werden de kinderen gevolgd tot de leeftijd van 4 jaar. De groep met late symptomen werd gemiddeld eerder tolerant (2 jaar 64%, 4 jaar 96%) dan de groep met vroege symptomen (2 jaar 31%, 4 jaar 63%) [Vanto 2004].

Er zijn geen grote onderzoeken waarin specifiek het beloop bij ei-allergie prospectief bestudeerd wordt. Toch neemt men aan dat een ei-allergie veelal voorbijgaat na de eerste levensjaren [Savage 2007b; Wood 2003]. In een tweedelijns prospectief onderzoek waarin 58 kinderen ( $< 2$  jaar) met ei-allergie werden gevolgd bleek de helft op 3-jarige leeftijd tolerant te zijn geworden [Boyano-Martinez 2002].

**Conclusie:** bij koemelkallergie treedt meestal na enkele maanden tot jaren tolerantie op. Bij ei-allergie waarschijnlijk ook. Afwezigheid van vroege symptomen bij inname van het allergeen kan duiden op een snelle tolerantieontwikkeling.

#### Noot 22

##### Natuurlijk beloop van pinda-allergie

Omdat de prevalentie van pinda-allergie bij volwassenen en kinderen weinig lijkt te verschillen, werd lang gedacht dat ontwikkeling van tolerantie voor pinda niet mogelijk was. In meerdere onderzoeken echter wordt het verdwijnen van allergie voor pinda beschreven. Een negatief slgE sluit niet uit dat de patiënt allergisch zal reageren, wel is het risico op anafylaxie dan heel klein [Ho 2008; Hourihane 1998; Savage 2007a; Spergel 2000; Vander Leek 2000].

Een derdelijns onderzoek in Amerika evalueerde bij 223 kinderen (4 tot 20 jaar) een eerder vastgestelde pinda-allergie. Van de 85 kinderen met een slgE  $< 20$  U/ml die meededen aan een eliminatie-provocatie, bleken er 48 tolerant. Deze kinderen hadden vaker een laag slgE ten tijde van de diagnose en/of alleen eczeem als symptoom. De aan- of afwezigheid van andere atopische aandoeningen of de ernst van de initiële reactie waren niet voorspellend voor het ontwikkelen van tolerantie [Skolnick 2001]. Na een ruim anderhalf jaar durende follow-up bleken nog eens 44 kinderen tolerant [Fleischer 2003]. Geschat wordt dat bij 20% van de mensen met een pinda-allergie tolerantie ontstaat, tegen 10% bij een notenallergie [Fleischer 2007].

De ernst van allergische recidiefreacties op pinda of noten bij kinderen ( $n = 615$ ) is onderzocht in Engeland. Bij de kinderen met een milde initiële reactie was maar 18% van de recidiefreacties ernstiger. Bij de kinderen met een matige tot ernstige eerste reactie was 98% van de volgende reacties minder ernstig [Ewan 2005].

**Conclusie:** patiënten met pinda-allergie kunnen milde klachten hebben bij accidentele inname of na een provocatie. Geschat wordt dat 20% tolerantie kan ontwikkelen. Herbeoordeling van de diagnose moet in de tweede lijn plaatsvinden.

#### Noot 23

##### Constitutioneel eczeem

Voedselallergie en constitutioneel eczeem (CE) kunnen gelijktijdig voorkomen. In een Deens populatieonderzoek had 15% van de kinderen met CE ook een voedselallergie [Eller 2009]. In onderzoeken in ziekenhuizen hebben kinderen met matig tot ernstig CE in een tot twee derde van de gevallen ook een voedselallergie (meestal voor ei of koemelk) [Eigenmann 2000; Nigge-

mann 1999; Werfel 2007]. Kinderen met licht CE zijn niet vaker of hoger gesensibiliseerd voor voedsel dan kinderen zonder CE [Eller 2009; Guillet 1992].

Drie recente onderzoeken waarin voor de diagnose voedselallergie bij voorkeur een DBPGVP werd gebruikt, beschrijven de rol van voedselallergie bij constitutioneel eczeem.

Worm et al. onderzochten in Duitsland de prevalentie van CE in een ongeselecteerde populatie ( $n = 13.300$ , respons 30%). Bij 28 van de 1739 volwassenen die de enquête beantwoordden werd een actief CE vastgesteld. Negen volwassen ondergingen een DBPGVP; van hen reageerde er slechts één met opvlammings van het eczeem [Worm 2006].

Sinagra et al. volgden in een tweedelijns onderzoek kinderen met CE ( $n = 186$ , leeftijd 45 maanden, range 4-68 maanden). Vijfenvierzig van de 186 kinderen volgden een melkvrij dieet. Bij maar vier van deze kinderen werd een koemelkallergie aangetoond. Bij geen enkel kind met een normale voeding werd een koemelkallergie vastgesteld [Sinagra 2007].

Wensink et al. onderzochten 54 Nederlandse kinderen met CE die werden verwezen naar een kinderarts in verband met een vermoeden van voedselallergie. Bij 10 kinderen werd een voedselallergie vastgesteld. Bij 3 van hen verslechterde het eczeem na de provocatie, de andere 7 reageerden met urticaria of braken en/of diarree. Bij 42 van de 54 kinderen bleken nauwelijks lokale corticosteroiden gebruikt te zijn uit angst voor bijwerkingen. Alle kinderen werden behandeld met lokale corticosteroiden en emollientia. Bij 44 kinderen verbeterde daarop het eczeem sterk [Wensink 2008].

Het effect van eliminatiediëten op de activiteit van eczeem is beoordeeld in een Cochrane-review. De reviewers vonden negen gerandomiseerde trials op basis van een DBPGVP ( $n = 421$ ; leeftijd 1 maand tot 52 jaar). Eliminatiediëten bleken niet effectief bij CE zonder aangetoonde voedselallergie. In twee RCT's bij kinderen met ei-allergie ( $n = 55$  en  $n = 36$ ) werd effect gevonden van een dieet op de uitgebreidheid en ernst van het eczeem [Bath-Hextall 2008].

**Conclusie:** voedselallergie en constitutioneel eczeem zijn beide uitingen van atopie. Een voedselallergie is meestal niet de oorzaak van het ontstaan en persisteren van een eczeem, maar bij ernstig eczeem kan voedselallergie een rol spelen. Sensibilisatie is bij eczeem niet klinisch relevant. Het adviseren van een eliminatiediët bij constitutioneel eczeem als enige klacht wordt ontraden. Alleen ernstig eczeem dat onvoldoende reageert op adequate behandeling met lokale middelen én waarbij andere allergische symptomen aanwezig zijn, is een indicatie voor een nader onderzoek naar de rol van voedselallergie. Zie ook de NHG-Standaard Constitutioneel eczeem.

#### Noot 24

##### Astma en voedselallergie

In niet-systematische reviews wordt geschat dat 5-30% van de kinderen met voedselallergie astma zal ontwikkelen en dat 4-8% van de kinderen met astma een voedselallergie heeft [Bird 2009; Ozol 2008]. Onderzoek van de associatie tussen voedselallergie en astma is methodologisch lastig. Bij jonge kinderen is het onduidelijk of ze astma gaan ontwikkelen, oudere kinderen kunnen hun voedselallergie reeds ontgroeid zijn.

In een Engels prospectief cohortonderzoek van de geboorte tot de leeftijd van 4 jaar ( $n = 1218$ ) werd gekeken naar de prevalentie van en risicofactoren voor atopie bij kinderen. Kinderen die op 1-jarige leeftijd atopische klachten hadden, kregen een huidprikttest voor diverse allergeen ( $n = 249$ ). De positief voorspellende waarde van sensibilisatie voor ei op de leeftijd van 1 jaar voor latere astma of allergische rinitis was 51,7% ( $p < 0,01$ ). Er waren 29 kinderen met een ei-allergie in de voorgeschiedenis. Van hen hadden er

16 astma en/of allergische rinitis ontwikkeld op de leeftijd van 4 jaar (OR 5,0; 95%-BI 1,1 tot 22,3). Er werd geen verband aangetoond met andere voedselallergenen [Tariq 2000].

Ander onderzoek heeft plaatsgevonden in kleine geselecteerde populaties, bij kinderen met eczeem of atopische ouders [Gustafsson 2000; Laan 2000; Rhodes 2001; Schroeder 2009]. In deze onderzoeken werd voedselallergie gediagnosticeerd op basis van klachten en sensibilisatie. De diagnose werd niet geverifieerd met behulp van provocatie. Er was geen overeenstemming in de resultaten.

**Conclusie:** een relatie tussen sensibilisatie en/of voedselallergie en latere ontwikkeling van astma wordt beschreven in onderzoeken waarin de diagnose voedselallergie niet geverifieerd is met behulp van provocaties. Het is niet waarschijnlijk dat astma het gevolg is van voedselallergie. Waarschijnlijk zijn het beide uitingen van de onderliggende atopie.

#### Noot 25

##### Dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie (DBPGVP)

In een DBPGVP wordt het allergeen verhuld aangeboden, waardoor het voor patiënt, ouders en arts onbekend is of het verdachte voedingsmiddel (verum) of een placebovoeding wordt aangeboden. Blindering en het gebruik van placebo zijn van groot belang om selectieve waarneming van de klachten door de patiënt en/of de ouders en de behandelaar uit te sluiten, en om reacties op het verum te kunnen onderscheiden van symptomen die niet door voedselallergie worden veroorzaakt. Een DBPGVP vindt plaats tijdens twee dagopnames, met minimaal een week ertussen om een late reactie op de eerste provocatie uit te sluiten. In Nederland zijn recepten ontwikkeld en gevalideerd voor een provocatie met koemelk, kippenei, pinda, noten, soja en tarwe bij kinderen [Vlieg-Boerstra 2004] en zijn voorbeelden van doseerschema's beschikbaar [Vlieg-Boerstra 2007].

Hoewel de DBPGVP de meest zekere manier is om voedselallergie vast te stellen, zijn ook hier fout-negatieve uitslagen mogelijk. Als oorzaken zijn genoemd: een te lage allergeniciteit van het verum door de bereidingswijze, de toediening van te geringe hoeveelheden of een te snel staken van de observatie waardoor trage reacties worden gemist [Caffarelli 2001; Niggemann 2007; Schade 2002; Venter 2007; Vlieg-Boerstra 2004].

**Conclusie:** de dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie (DBPGVP) is de gouden standaard bij een vermoeden van voedselallergie. Vooralsnog is deze test niet uitvoerbaar in de huisartsenpraktijk.

#### Noot 26

##### Provocatie bij anafylaxie in de voorgeschiedenis

Vlieg-Boerstra et al. onderzochten het risico op anafylaxie tijdens een DBPGVP bij kinderen met anafylaxie in de voorgeschiedenis ( $n = 21$ , leeftijd 0,8-14,4 jaar). Zes DBPGVP's waren negatief. Bij de positieve provocaties kwamen geen ernstige reacties voor. Alle kinderen hadden symptomen binnen 2 uur na inname, behalve één (gastro-intestinale klachten op tarwe). Het was niet mogelijk om een veilig tijdsinterval tussen een anafylaxie en de provocatie te formuleren. Elementen die de procedure veiliger maakten, waren een lage startdosis, een interval tussen de doses van minstens een half uur en graduele verhoging van de hoeveelheid allergeen [Vlieg-Boerstra 2008b].

#### Noot 27

##### Betrouwbaarheid van de open eliminatie-provocatie

In een onderzoek in Nederland werden resultaten van diagnostiek in de eerste lijn vergeleken met de resultaten van een DBPGVP in een algemeen ziekenhuis. Bij 43 kinderen (median leeftijd 14

maanden) was in de eerste lijn koemelkallergie vastgesteld met behulp van anamnese, slgE-bepaling en/of een open eliminatie-provocatie. Het interval tussen de eerste diagnose en het vervolgonderzoek is onbekend. Bij 28/41 kinderen (68%) werd met de DBPGVP de eerder gestelde diagnose verworpen. Bij 10 kinderen (24%) werd een reactie gezien op placebovoeding. Deze was in 80% van de gevallen identiek aan de oorspronkelijke klachten [Hospers 2006].

In een prospectief onderzoek onder kinderen van verschillende leeftijdscategorieën in de 'Isle of Wight'-populatie werden de resultaten van de open eliminatie-provocatie vergeleken met de DBPGVP. Er werden 181 open provocaties uitgevoerd bij 137 kinderen. Van de kinderen met een positieve open eliminatie-provocatie had 54% een positieve DBPGVP, geen van de kinderen met een negatieve open eliminatie-provocatie onderging een DBPGVP. Kinderen met een eerdere ernstige allergische reactie werden geëxcludeerd voor de DBPGVP. De positief voorspellende waarde van een eendaagse open eliminatie-provocatie bij vroege symptomen was 73% (8/11; 95%-BI 39 tot 94%), die van de een week durende open eliminatie-provocatie bij trage symptomen was 57% (20/35; 95%-BI 39 tot 74%). Leeftijd speelde geen rol bij de voorspellende waarde [Venter 2007].

**Conclusie:** ongeveer de helft van de kinderen met een positieve open eliminatie-provocatie heeft een fout-positieve uitslag.

#### Noot 28

##### Diagnostische waarde van slgE

Bij sensibilisatie zijn in het bloed IgE-antistoffen aantoonbaar gericht tegen één of meer specifieke allergenen (slgE). De bepaling wordt vaak RAST genoemd, naar de in onbruik geraakte radioallergosorbenttest. In het algemeen maakt men gebruik van de classificatie van slgE-uitslagen die weergegeven is in tabel 3.

Bij bewezen IgE-gemedieerde voedselallergie is er op groepsniveau een goede correlatie tussen de slgE-concentratie en de kans op een allergische reactie. Op individueel niveau is er bij een vermoeden van voedselallergie echter vaak een discrepantie tussen de slgE-concentratie en de klinische verschijnselen [Asero 2007; Chafen 2010; Host 2003].

In verschillende onderzoeken is getracht een drempelwaarde voor de slgE-concentratie vast te

stellen waarboven geen provocatie gedaan hoeft te worden omdat een allergie aannemelijk zou zijn. Wij vonden elf onderzoeken met verschillende populaties en selectiecriteria, waarvan zes prospectief (zie tabel 4). Het betrof sterk atopische patiëntenpopulaties in de tweede en derde lijn, en één populatie uit de eerste lijn. In twee onderzoeken werd vergeleken met de gouden standaard.

In aanbevelingen voor slgE-bepaling bij een vermoeden van allergie worden meestal de grenswaarden uit het onderzoek van Sampson et al. gebruikt. Hierin weigerden twee derde van de ouders een DBPGVP omdat de uitslag van de slgE-bepaling hen reeds was medegedeeld [Sampson 2001]. In een onderzoek bij Duitse kinderen varieerde de voorspellende waarde van een positief slgE per allergeen en per type allergische reactie (vroeg of laat). Alleen sterk verhoogde slgE-waarden bleken bij deze populatie een betrouwbare voorspeller voor verergering van het eczeem [Roehr 2001].

De kans op allergische symptomen bij sensibilisatie blijkt afhankelijk van de leeftijd [Garcia-Ara 2004; Komata 2007; Van der Gugten 2008]. Er werd geen samenhang gevonden tussen de slgE-concentratie en de ernst van de symptomen. De voorspellende waarde van slgE is afhankelijk van de prevalentie van voedselallergie in de onderzochte populatie.

Dubbelblind placebogecontroleerd onderzoek naar de klinische waarde van slgE in de eerste lijn ontbreekt. Wel is er eerstelijns onderzoek verricht met gebruik van een open eliminatie-provocatie. Saarinen et al. gaf Finse ouders van 6209 pasgeborenen informatie over koemelkallergie. Ouders van 622 kinderen consulteerden in de maanden daarna de huisarts in verband met een vermoeden van koemelkallergie. De open eliminatie-provocatie was bij 48% van deze kinderen positief. 72% van de kinderen met een positieve provocatie had een verhoogd slgE. Daarentegen had 51% van de kinderen met een verhoogd slgE een negatieve open eliminatie-provocatie [Saarinen 2001].

Gesuggereerd is dat een daling van het slgE bij koemelkallergie de kans groter maakt dat de patiënt tolerant is geworden voor koemelk [Thong 2004]. In derdelijns onderzoeken [Niggemann 2004; Shek 2004]) waarvan de initiële diagnostiek van de patiënten buiten de onderzoekssetting viel, heeft men geprobeerd de uitkomst van provocatieonderzoek bij follow-up te voorspellen met behulp van de slgE-bepaling. Daarbij werd gemiddeld een hoger slgE bij kinderen met persisterende voedselallergie gevonden, maar het was niet mogelijk om uitspraken te doen over individuele patiënten. Ook bij een persisterend verhoogd slgE kon tolerantie zijn ontstaan.

**Conclusie:** de aanwezigheid van slgE duidt op sensibilisatie voor het betreffende allergeen. Lage slgE-concentraties (klasse 1-2) hebben geen klinische betekenis. Hogere waarden zijn geassocieerd met een verhoogde kans op een allergische reactie, maar niet met de ernst van de reactie. De bruikbaarheid van een slgE-concentratie is echter afhankelijk van onderzochte populatie, leeftijd, atopische constitutie, het onderzochte allergeen en de gebruikte provocatietechniek waarmee vergeleken wordt. Het is daardoor niet mogelijk voor de eerste lijn waarden aan te wijzen waarboven geen aanvullend onderzoek noodzakelijk is om te bepalen of het allergeen daadwerkelijk vermeden moet worden. Het is niet mogelijk om een slgE-bepaling als leidraad te gebruiken voor het moment van herintroductie van het voedselallergeen bij een IgE-gemedieerde voedselallergie.

#### Noot 29

##### Huidpriktest

Bij een huidpriktest worden druppels gestandaardiseerd allergeenextract, een negatieve controle (NaCl-oplossing) en een positieve controle (histamine) op de huid gedruppeld en met een naaldje in de huid gebracht. Na twintig minuten wordt de diameter van de ontstane kwaddels (niet de rode hof) in mm genoteerd. De huidpriktest is positief als de diameter van het allergeenextract  $\geq 3$  mm groter is dan die van de negatieve controle. Een variant is de 'prick-to-prick test' met vers materiaal (met name fruit), wanneer geen gestandaardiseerd materiaal voorhanden is [Clough 2007; Host 2003].

Huidpriktests zijn snel, illustratief voor de patiënt, relatief goedkoop en worden vaak toegepast in allergologische centra. Een positieve test duidt op sensibilisatie, maar is geen bewijs van een allergische reactie bij voedselinname. De uitslag komt in 73-92% van de gevallen overeen met de uitslag van slgE-bepaling in het bloed [Cantani 2003; Sampson 1984; Verstege 2005]. De grootte van de kwaddel wordt beïnvloed door de leeftijd. Foute uitslagen kunnen makkelijk ontstaan ten gevolge van irritatie door de prik of de vloeistof, wisselende kwaliteit van de extracten, dermatografie, reeds aanwezige huidafwijkingen (zoals eczeem), medicatie (histamine en corticosteroiden) en een slechte priktechniek. De houdbaarheid van allergeenextract in aangebroken flacons is beperkt [Cantani 2003; Clough 2007; Williams 2001].

**Conclusie:** omdat de uitvoering van de huidpriktest in grote mate de betrouwbaarheid bepaalt, de houdbaarheid van het extract beperkt is en de klinische relevantie van de uitslagen vergelijkbaar is met die van de slgE-bepaling acht de werkgroep de huidpriktest niet geschikt voor diagnostiek van voedselallergie in de huisartsenpraktijk.

#### Noot 30

##### Huidplakproeven

Huidplakproeven, zoals de 'atopy patch test' (APT), worden in enkele publicaties aanbevolen als aanvullende diagnostiek met name voor het detecteren van vertraagde (huid)reacties bij een vermoeden van een IgE-gemedieerde voedselallergie [Niggemann 2000; Roehr 2001]. Soms

Tabel 3 Classificatie van slgE-uitslagen

Klasse	U/ml	Interpretatie
0	< 0,35	niet aantoonbaar
1	0,35-0,7	normaal
2	0,7-3,5	licht verhoogd
3	3,5-17,5	verhoogd
4	17,5-50	sterk verhoogd
5	50-100	sterk verhoogd
6	>100	sterk verhoogd

Tabel 4 Prospectief onderzoek naar de voorspellende waarde van slgE voor koemelk- of ei-allergie

Bron	N	Setting*	Test	Pw	Melk U/ml	leeftijd	range	Ei U/ml	leeftijd	range
[Sampson 2001]	100	3	oep/(db)	95%	15	3,8 jr gem.	3 mnd-14 jr	7		
[Roehr 2001]	98	3	db	100%	50	13 mnd gem.	2 mnd-11 jr	17,5		
[Saarinen 2001]	6209	1	oep	95%	4	rond 7 mnd				
[Boyano-Martinez 2001]	81	2 (3)	oep	90%				> 0,35	16 mnd gem.	11-24 mnd
[Osterballe 2003]	56	2 (3)	oep	95%				1,5 range	2,2 jr mediaan	0,5-4,9 jr
[Garcia-Ara 2004]	66	3	oep	90/95%	1,5/2,7/6/9/14/24		13-18 mnd 19-24 mnd 24-36 mnd			

\* 1 = eerste lijn; 2 = tweede lijn; 3 = 3e lijn.

db = dubbelblinde placebogecontroleerde provocatie; oep = open eliminatie-provocatie; pw = positief voorspellende waarde.



wordt gebruik gemaakt van een snellere versie, de 'skin application food test' (SAFT). Het verachte allergen wordt op de huid aangebracht, waarna ter plaatse een urticariële of eczematueze reactie kan ontstaan. Na een bepaalde tijd wordt de huidreactie beoordeeld. Het gebruik van de APT bij een vermoeden van voedselallergie is het meest beschreven, maar er is geen consensus over de methode. De gerapporteerde sensitiviteit varieert van 18% tot 93%, de specificiteit van 41% tot 97%. De APT kan een eliminatie-provocatie niet vervangen en heeft bij gelijktijdig gebruik geen toegevoegde waarde [Vanto 1999].

**Conclusie:** huidplakproeven zijn niet geschikt voor diagnostiek van voedselallergie in de huisartsen-praktijk.

### Noot 31

#### Symptomen

Een Nederlands onderzoek beschrijft reacties op koemelk tijdens het testen van een protocol voor DBPGVP's. Bij 21 van de 154 geteste kinderen traden vroege allergische reacties op tijdens de provocatie met koemelk. Deze bestonden vooral uit erytheem in het gelaat, dat verergerde tijdens de volgende dosis, en bij één kind uit angio-oedeem en een inspiratoire stridor. De twee patiënten die geen huidsymptomen hadden, reageerden met braken; één kind had daarbij ernstige buikkrampen [Schade 2002].

In een onderzoek op basis van DBPGVP bij 43 Nederlandse kinderen met een vermoeden van koemelkallergie bleek dat geen van de symptomen waarmee de kinderen zich presenteerden sensitief of specifiek was voor koemelkallergie. Bij vrijwel alle kinderen die wegens slechte groei, onrust of huilen een provocatie ondergingen, was de testuitslag negatief [Hospers 2006]. In een onderzoek naar symptomen bij Nederlandse volwassenen met koemelkallergie werden orofaryngeale klachten zoals jeuk of een gevoel van keelzwelling door 87% (26/30) als eerste symptoom genoemd. De tien patiënten die deelnamen aan een DBPGVP ontwikkelden allen subjectieve symptomen. Zes patiënten kregen ook objectieve symptomen, zoals rinoconjunctivitis en bronchoconstrictie. Huidsymptomen werden door 80% (24/30) van de patiënten als klacht genoemd, maar waren na provocatie nauwelijks aanwezig [Lam 2008].

Bij ei-allergie zijn alle mogelijke allergische symptomen beschreven [Heine 2006; Monti 2002]. De werkgroep vond geen onderzoeken van goede kwaliteit waarin de symptomatologie specifiek wordt onderzocht.

De symptomen van pinda- en notenallergie zijn meestal acute klachten van de huid (urticaria, angio-oedeem), het maag-darmstelsel (braken of diarree) en/of de luchtwegen (larynxoedeem, repetitief hoesten of dyspneu), soms al na eerste inname [Sicherer 1998; Sicherer 2001b]. Ook rinoconjunctivale klachten worden als vroeg symptoom beschreven [Lack 2003].

### Noot 32

#### Excessief huilen als symptoom van koemelkallergie

Geen enkel symptoom is kenmerkend voor koemelkallergie, ook excessief huilen niet [Vandenplas 2007]. Op basis van DBPGVP's blijkt dat bij ongeveer 10% van de zuigelingen het excessief huilen (kolieken) te maken heeft met koemelkallergie [Jakobsson 1983; Vandenplas 2007]. Excessief huilen heeft dus vaker een andere oorzaak dan voedselallergie. RCT's waarbij op koemelk gebaseerde zuigelingenvoeding wordt vervangen door hypoallergene voeding laten een klein effect zien op het huilen [Lucassen 2007]. Het is de vraag of dit kleine effect bestaat uit een klein gemiddeld effect bij alle zuigelingen of uit een wat groter effect bij een kleine subgroep, bijvoorbeeld bij zuigelingen met een positieve gezinsanamnese voor atopie. Hierover zijn geen gegevens beschikbaar.

### Noot 33

#### Tijdsrelatie

In de praktijk blijken bepaalde symptomen vaker voor te komen op bepaalde tijden na inname van het allergen. Hier is echter geen specifiek onderzoek naar verricht. In het Werkboek Kinderallergologie 2006 is een verdeling gemaakt (zie tabel 5) [Brand 2006c].

### Noot 34

#### Familieanamnese

Over het algemeen wordt aangenomen dat een positieve eerstegraads familieanamnese voor atopie een risicofactor is voor het ontstaan van IgE-gemedieerde allergieën [Dreskin 2006; Hong 2009]. Over de erfelijkheid van voedselallergie is weinig bekend. In een onderzoek bij 581 families in de VS werd de erfelijkheid van sensibilisatie voor negen voedselallergenen onderzocht. De auteurs concluderen dat de erfelijkheid van sensibilisatie voor voedsel waarschijnlijk beïnvloed wordt door zowel genetische als omgevingsfactoren [Tsai 2009].

**Conclusie:** een positieve anamnese van eerstegraads familieleden voor (aangetoonde) voedselallergie, constitutioneel eczeem, hooikoorts of astma maakt een voedselallergie waarschijnlijker, maar is op zichzelf geen reden voor diagnostiek.

### Noot 35

#### Hypoallergene voeding voor de diagnostiek en behandeling van koemelkallergie

Voor de diagnostiek en behandeling van koemelkallergie bij kinderen die geen borstvoeding (meer) krijgen, wordt een hypoallergene kunstvoeding gebruikt. De eiwitten in deze kunstvoeding zijn gehydrolyseerd (in kleinere stukjes geknipt) zodat ze niet meer herkend worden als allergen. Partiële hydrolysaten bevatten grotere eiwitbrokken (die bij een bewezen koemelkallergie ook allergen kunnen zijn) dan sterke hydrolysaten [Host 2004]. Europese verenigingen van kinderallergologen/-immunologen en kindermaag-darmlevertarsen hebben aanbevelingen gedaan voor hypoallergene kunstvoeding [Host 1999]. Voeding ter behandeling van koemelkallergie zou ten minste door 90% van de allergische kinderen verdragen moeten worden. In principe voldoen alleen voedingen op basis van sterk gehydrolyseerd wei- of caseïne-eiwit hieraan. Er is geen bewezen klinisch verschil tussen de verschillende sterk gehydrolyseerde voedingen. In de praktijk zouden kinderen die een voeding op basis van caseïne niet goed verdragen een voeding op basis van wei wel kunnen tolereren en andersom. Voedingen op basis van caseïne zijn anderhalf- tot tweemaal duurder dan die gemaakt van wei-eiwit [Host 2004; Kneepkens 2009]. Een schema van beschikbare voedingen is te vinden op <http://www.voedingscentrum.nl> ('voor professionals'). Voeding op basis van vrije aminozuren is niet-allergeen. De effectiviteit van aminozuurvoedingen bij koemelkallergie is geëvalueerd in een systematische review van twintig publicaties (zes RCT's, zeven klinische trials en zeven case-reports). Uit gerandomiseerde vergelijkingen van aminozuurvoedingen met sterk gehydrolyseerde voeding blijkt dat beide soorten de symptomen van koemelkallergie even effectief verminderen, mogelijk met uitzondering van subgroepen [Hill 2007]. Het voorschrijven van voedingen op basis van vrije aminozuren is daarom voorbehouden aan de kinderarts. Melk van andere zoogdieren (zoals geiten- of

paardenmelk) wordt afgeraden omdat ook deze allergen kan zijn.

**Conclusie:** bij de diagnostiek en behandeling van koemelkallergie bij zuigelingen kan sterk gehydrolyseerde kunstvoeding worden gebruikt, naar gelang van de effectiviteit op basis van wei-eiwit of caseïne-eiwit. Vanwege de lagere kosten zijn de voedingen op basis van wei-eiwit eerste keus.

### Noot 36

#### Vaccinatie bij patiënten met een ei-allergie

In het verleden stond in de bijsluiters van het bof-mazelen-rubellavaccin (BMR-vaccin) een waarschuwing betreffende ei-allergie. De virusstammen worden echter gekweekt op een cellijn afkomstig van kippenembryo-fibroblasten en bevat derhalve geen (sporen) kippen-ei-eiwit. Dit maakt een allergische reactie op ei a priori onwaarschijnlijk. Ook het DKTP-Hib-vaccin uit het Rijksvaccinatieprogramma bevat geen sporen van ei-eiwit.

De in Nederland gebruikte influenzavaccins bevatten alle een virus gekweekt op bebroede kippeneieren en kunnen in theorie wel sporen kippen-ei-eiwit bevatten. In de praktijk blijken de sporen kippen-ei-eiwit meestal onder het detectieniveau zijn. Het RIVM kreeg nooit melding van bedreigende allergische reacties bij griepvaccinaties gedurende de grootschalige vaccinaties van 1997 tot 2010.

**Conclusie:** het ontstaan van een allergische reactie bij een milde ei-allergie is onwaarschijnlijk. Bij een anafylaxie op ei in de voorgeschiedenis moet de huisarts van influenzavaccinatie afzien of de vaccinatie in het ziekenhuis laten plaatsvinden.

### Noot 37

#### Medicatie bij voedselallergie

Cromoglicinezuur is geregistreerd voor 'profylaxe van allergische verschijnselen, veroorzaakt door bestanddelen van de voeding, indien deze bestanddelen niet kunnen worden vermeden' [Commissie Farmaceutische Hulp 2009]. Het middel moet vier keer per dag ingenomen worden. Er is echter geen goed bewijs voor een profylactische effect van cromonen per os bij voedselallergie [Edwards 1995; Sicherer 2006]. De effectiviteit van antihistaminica is voornamelijk onderzocht bij chronische urticaria en niet bij voedselallergie. Mogelijk is er een gunstig effect op symptomen van huid en slijmvliezen, zoals urticaria of angio-oedeem, na accidentele inname van een voedselallergeen tijdens het eliminatiediet [zie de NHG-Farmacotherapeutische Richtlijn Urticaria].

**Conclusie:** medicatie ter profylaxe van voedselallergie wordt afgeraden.

### Noot 38

#### Orale immunotherapie voor voedselallergie?

Immunotherapie voor allergie is effectief bij wespenallergie en graspollenallergie. Op basis van de pathofysiologie zou immunotherapie ook kunnen werken voor voedselallergie. 'Specific oral tolerance induction' (SOTI) oftewel orale desensitisatie is een experimentele therapie voor met name IgE-gemedieerde voedselallergie. Hierbij wordt een (bij uitblijven van een allergische reactie opklimmende) dosis allergeen oraal toegediend, totdat na uren of maanden een onderhoudsdosis wordt bereikt waarbij patiënten geen allergische klachten meer ervaren. De start van de therapie en dosisverhogingen vinden

Tabel 5 Tijd tussen inname en verschijnselen van voedselallergie

Seconden-minuten	Minuten-uren	Uren-dagen
urticaria	braken	diarree
erytheem	piepen	toename van eczeem
anafylaxie	onrust, huilen	malabsorptie
larynxoedeem	verstopte neus	slechte groei
angio-oedeem		



in het ziekenhuis plaats. Drie recente kleine gerandomiseerde, gecontroleerde onderzoeken, waarvan één blind [Skripak 2008], geven data over de effectiviteit [Longo 2008; Skripak 2008; Staden 2007].

Er zijn echter geen grote gerandomiseerde dubbelblinde placebo-gecontroleerde onderzoeken, waardoor de precieze waarde van orale tolerantie-inductie onbekend is. Los van de niet vaststaande effectiviteit is immunotherapie voor voedselallergie gezien het vaak voorkomen van bijwerkingen tijdens de therapie niet geschikt voor de huisartsenpraktijk.

#### Noot 39

**Follow-up na een negatieve voedselprovocatie**  
Eigenmann et al. volgen in een derdelijns onderzoek Zwitserse kinderen na een negatieve provocatie ( $n = 102$ , leeftijd 11 maanden tot 15 jaar). Bij een kwart van de 71 respondenten werd het voedingsmiddel niet geherintroduceerd na het verwerpen van de diagnose voedselallergie [Eigenmann 2006]. In een onderzoek naar de diagnostiek van koemelkallergie in Nederland werd aan de ouderparen van 28 kinderen met een negatieve provocatie geadviseerd koemelk in de voeding te herintroduceren. Dit advies werd door 6 ouderparen niet opgevolgd [Hospers 2006]. Redenen voor de aanhoudende onnodige eliminatie waren angst voor een reactie, twijfel over werkelijke tolerantie of voorkeur voor interventies voorgesteld door homeopaten.

#### Noot 40

**Preventie van voedselallergie: borstvoeding**  
Er zijn diverse onderzoeken gedaan naar de vraag of (een dieet gedurende) borstvoeding voedselallergie kan voorkomen. Een Cochrane-review laat zien dat uitsluitend borstvoeding gedurende zes maanden niet minder risico op atopie geeft dan drie tot vier maanden borstvoeding aangevuld met vaste of flesvoeding. Een RCT in deze review laat na vier maanden uitsluitend borstvoeding geen effect zien op de aanwezigheid van voedselallergie op 1-jarige leeftijd [Kramer 2006]. Een 'policy statement' van de American Academy of Pediatrics stelt dat 'firm conclusions about the role of breastfeeding in either preventing or delaying the onset of specific food allergies are not possible at this time' [Greer 2008]. Een niet-systematisch literatuuroverzicht stelt: 'Although there is evidence for the primary dietary prevention of eczema and possible respiratory allergies, data on food allergy prevention have, so far, remained less convincing' [Heine 2008b]. Tevens is onderzocht of het nuttig is als de moeder tijdens het geven van borstvoeding bepaalde allergenen uit haar eigen voeding vermijdt. Twee trials uit een Cochrane-review over allergeenvermindering in de zwangerschap bestuderen de effecten van allergeenvermindering gedurende de lactatie. Men vindt geen aanwijzingen voor een risicoverminderend effect op atopische aandoeningen. Het beschikbare bewijsmateriaal is echter mager [Kramer 2006].

**Conclusie:** er is onvoldoende bewijs voor een preventief effect van borstvoeding op voedselallergie. Ook het volgen van een dieet door de moeder heeft volgens de huidige gegevens geen preventief effect.

#### Noot 41

**Preventie van voedselallergie: introductie van koemelk**

Het advies om koemelk te vermijden bij zuigelingen met een verhoogd risico op atopie (tenminste één eerstgraads familielid met atopie) komt aan de orde in een Cochrane-review van tien RCT's. Het risico op een atopische aandoening blijkt 21% lager te zijn bij gebruik van hypoallergene voeding, maar uitsluitend in het eerste levensjaar. Wanneer alleen RCT's met een adequate methodologische opzet geanalyseerd worden, is er geen risicodaling waarneembaar.

De vermindering is minder duidelijk wanneer gekeken wordt naar de individuele aandoeningen. Slechts één RCT toont een vermindering van koemelkallergie. Uit één andere RCT blijkt de incidentie van eczeem bij gebruik van een sterk gehydrolyseerd caseïnehydrolysaat kleiner (12 versus 8% in het eerste levensjaar en 22 versus 15% daarna) [Osborn 2006]. Het is de vraag of deze effecten relevant zijn in de eerstelijnszorg, omdat de meeste kinderen slechts een licht eczeem hebben en het natuurlijke beloop gunstig is [Brand 2006a].

Een recent Nederlands cohortonderzoek onder 2558 kinderen die van hun geboorte tot 2-jarige leeftijd gevolgd werden, liet zien dat naarmate de introductie van koemelk later plaatsvond, de kans op het ontstaan van eczeem groter was indien gemeten met vragenlijsten (OR 2,29; 95%-BI 1,21 tot 4,22), maar niet indien gemeten volgens de criteria van de United Kingdom Working Party (een combinatie van anamnese en lichamenlijk onderzoek). Er was geen verband tussen het optreden van recidiverend piepen en het tijdstip van het introduceren van koemelk. Evenmin was er verband met het optreden van sensibilisatie [Snijders 2008].

**Conclusie:** er is onvoldoende bewijs voor het gebruik van hypoallergene kunstvoeding om hiermee voedselallergie te voorkomen.

#### Noot 42

**Probiotica**

Probiotica zijn producten die bepaalde stammen levende bacteriën (meestal *Lactobacillus* of *Bifidobacterium*) bevatten in voldoende hoeveelheden om het maag-darmstelsel te koloniseren. Men veronderstelt dat probiotica effectief kunnen zijn bij het voorkomen van atopische aandoeningen. Een Cochrane-review met zes onderzoeken over het preventieve effect van probiotica op allergische aandoeningen liet geen significante verschillen zien tussen interventie- en controlegroepen. Een meta-analyse in deze review van vijf onderzoeken met uitkomsten van 1477 zuigelingen liet een significante vermindering zien in het voorkomen van eczeem bij zuigelingen die probiotica gebruikt hadden. Beperkte men echter de analyse tot constitutioneel eczeem (diagnostiek op basis van sensibilisatie), dan waren de verschillen niet meer significant [Osborn 2007]. Uit een gerandomiseerde klinische trial waarin bij 119 zuigelingen met koemelkallergie at random probiotica of placebo werd toegevoegd aan de hypoallergene voeding bleken probiotica het natuurlijke beloop niet te beïnvloeden. Het herstel van koemelkallergie na twaalf maanden was in beide groepen gelijk [Hol 2008].

**Conclusie:** er is onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van probiotica ter preventie van voedselallergie.

#### Noot 43

**Roken en de preventie van voedselallergie**

De vraag of roken door de ouders een rol speelt in het ontstaan van voedselallergie komt aan de orde in drie cohortonderzoeken. In het Nederlandse PIAMA-onderzoek zijn 4146 kinderen vanaf de geboorte geïncludeerd. De conclusies van dit onderzoek luiden dat roken door de moeder tijdens de zwangerschap geen verband houdt met de hoogte van het neonatale IgE, gepaard gaat met minder sensibilisatie (voor huisstof, hond, kat, melk of ei) bij 12 maanden en geen verband heeft met sensibilisatie als het kind 4 jaar is [Kerkhof 2005]. Het tweede onderzoek volgde een cohort moeder-kindparen in Australië gedurende een jaar na de bevalling. Het ging om 60 rokende moeders en 62 niet-rokende moeders. De uitval in de groep rokende moeders was veel hoger dan bij de niet-roksters (34 versus 6). De conclusie luidde dat roken door de moeder geen invloed heeft op de aanwezigheid van sensibilisatie, constitutioneel eczeem en voedselallergie als

het kind 1 jaar oud is [Noakes 2007].

Het derde onderzoek, het Zweedse BAMSE-onderzoek, is een prospectief geboortecohortonderzoek waarin 4089 moeder-kindparen gevolgd werden vanaf de geboorte tot 4 jaar. Er was geen verband tussen roken tijdens de zwangerschap en sensibilisatie bij de geboorte. Er was wel een relatie met het bestaan van sensibilisatie voor voedselallergenen op de leeftijd van 4 jaar ( $n = 2614$ ; OR 1,46; 95%-BI 1,11 tot 1,93) [Lannero 2008].

**Conclusie:** er is geen verband tussen roken en neonataal IgE en er bestaan tegenstrijdige gegevens over roken door de moeder en de aanwezigheid van sensibilisatie op de leeftijd van 4 jaar. Er zijn geen onderzoeken bekend naar het verband tussen roken en de aanwezigheid van voedselallergie. Daarom oordeelt de werkgroep dat stoppen met roken geen rol speelt als preventieve maatregel ter voorkoming van voedselallergie.

#### Noot 44

**Preventie van voedselallergie: introductie van vaste voeding**

Uit een systematisch literatuuronderzoek van tien cohortonderzoeken, één patiënt-controleonderzoek, één dwarsdoorsnedeonderzoek en één RCT blijkt dat het bewijs voor een relatie tussen vroeg introduceren van vaste voeding en het ontstaan van allergie tegenstrijdig en inconsistent is. Er is in elk geval onvoldoende bewijs dat vroeg beginnen met vaste voeding een hoger risico geeft op voedselallergie en andere atopische aandoeningen. Mogelijk is zelfs het omgekeerde het geval en heeft wachten met het introduceren van vaste voeding een averechts effect [Tarini 2006]. Een recent Nederlands cohortonderzoek van 2558 kinderen die van hun geboorte tot de leeftijd van 2 jaar gevolgd werden, liet zien dat hoe later vaste voeding geïntroduceerd werd, hoe meer kans er was op sensibilisatie. Dit gold met name voor de uitkomst 'any sensitization'. Het significante verschil verdwijnt als de allergenen apart worden beoordeeld. Zo is er bij vroege introductie (3 maanden) van vaste voeding niet meer sensibilisatie voor koemelk, ei, of pinda dan bij matig-late (4-6 maanden) of late (> 7 maanden) introductie van vaste voeding [Snijders 2008]. Vlieg-Boerstra et al. onderzochten het probleem van kinderen bij wie gevreesd wordt voor een allergie (bijvoorbeeld door allergie voor een ander voedselallergeen), maar die het voedingsmiddel nog niet gegeten hebben. Ze ontwikkelden introductieschema's van zes opklimmende doses, en gebruikten deze in 72 provocaties bij 63 kinderen. Geen enkel kind kreeg ernstige symptomen [Vlieg-Boerstra 2008].

**Conclusie:** het heeft geen zin het introduceren van vaste voeding uit te stellen om hiermee voedselallergie te voorkomen.

#### Noot 45

**Coeliakie**

Coeliakie is een chronische darmziekte die gekenmerkt wordt door een IgA-gemedieerde allergie voor gluten (in tarwe, gerst, rogge, spelt en kamut) met histopathologische afwijkingen in de dunne darm. De ziekte komt bij vrouwen twee- à driemaal zo vaak voor als bij mannen. De ontwikkeling van coeliakie hangt sterk samen met specifieke HLA-genen (DQ2 en/of DQ8) op chromosoom 6. Mensen met een genetische predispositie kunnen op elk moment van hun leven onder invloed van externe factoren (bijvoorbeeld veranderde glutenintake, een infectie of zwangerschap) coeliakie krijgen. Meer dan 30% van de Nederlanders is drager van DQ2 en/of DQ8. De meesten van hen krijgen geen coeliakie. Bij een verhoogd risico wordt in de tweede lijn soms het HLA bepaald om te kunnen adviseren of herhaald serologisch testen zinvol is. HLA-typering, aangevraagd door de huisarts, wordt niet aanbevolen [Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen 2008].

**Noot 46****Epidemiologie van coeliakie**

Veel mensen met coeliakie hebben specifieke klachten. Daarom neemt men aan dat de prevalentie meestal onderschat wordt. Schattingen op basis van histologisch onderzoek variëren tussen 0,5% en 1,6% bij kinderen en 0,07% en 1,9% bij volwassenen [National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2009].

In een dwarsdoorsnedeonderzoek in Zuid-Holland werden kinderen ( $n = 12.672$ , 2 tot 4 jaar) uitgenodigd voor coeliakiescreening door middel van een bepaling van endomysiumantistoffen (EMA) via het consultatiebureau. In de bepaling participeerden 6127 kinderen. De serologie bleek bij 75 van hen positief, 57 ondergingen een dunne darmbiopsie, waarna bij 31 van deze kinderen coeliakie werd vastgesteld. De klachten waren lusteloosheid, buikklachten, afwijkende defecatie en anemie. Een kind had een groeiachterstand, 15 kinderen hadden geen symptomen. De prevalentie van niet eerder ontdekte coeliakie bij peuters werd geschat op 0,5% (1/198) [Cszmadia 1999].

Een dossieronderzoek onder volwassen deelnemers ( $n = 50.760$ ) van bevolkingsonderzoeken in Amsterdam, Doetinchem en Maastricht in de perioden 1987-1991 en 1993-1997 beoordeelde zowel eerder gediagnosticeerde (met behulp van informatie uit een vragenlijst) als niet eerder ontdekte coeliakie (met behulp van serologie en indien positief HLA-typing) in een gerandomiseerde steekproef van 1440 deelnemers. Uit de vragenlijst bleek dat bij 8 deelnemers eerder coeliakie was vastgesteld met een dunne darmbiopsie (waarvan 2 op de kindereleeftijd). De prevalentie van gediagnosticeerde coeliakie bij volwassenen werd derhalve op 0,016% (1/6345) geschat. In de steekproef werd bij 6 deelnemers een positief EMA en weefseltransglutaminase (tTGA) aangetoond en bij 5 van hen een specifiek HLA-type. De prevalentie van niet eerder ontdekte coeliakie bij volwassenen werd geschat op 0,35% (1:286) [Schweizer 2005].

De prevalentie onder eerstegraads familieleden van coeliakiepatiënten wordt op 3-12% geschat. Bij eenige tweelingen is de overeenstemming in diagnose 70% [Green 2003; Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen 2008].

**Conclusie:** uitgaande van de prevalentie zoals aangetoond in twee Nederlandse populatieonderzoeken zou men per normpraktijk gemiddeld acht tot twaalf coeliakiepatiënten kunnen vinden. De kans op coeliakie is groter bij familieleden van een coeliakiepatiënt.

**Noot 47****Symptomen en case-finding bij coeliakie**

De multidisciplinaire Richtlijn Coeliakie en Dermatitis Herpetiformis doet aanbevelingen over case-finding bij coeliakie. Bij patiënten met diabetes type 1, osteoporose, schildklierlijden, microscopische colitis, auto-immuunziekten in algemene zin, hypertransaminasemie of ijzergebreksanemie dient de clinicus bedacht te zijn op een mogelijke samenhang met coeliakie. Bij klinische verdenking dient serologisch onderzoek verricht te worden. Daarnaast doet ze de aanbeveling om patiënten met syndroom van Down, Turner en Williams vanaf het vierde levensjaar te screenen op coeliakie [Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen 2008].

De Britse richtlijn *Coeliac disease* [National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2009] raadt aan om serologie te bepalen bij patiënten met een van de volgende symptomen: chronische of intermitterende diarree, achterblijvende groei bij kinderen, persisterende of onverklaarbare gastro-intestinale symptomen, chronische moeheid, recidiverende buikpijn, krampen of opgezette buik, onverklaarbaar gewichtverlies en onverklaarbare anemie.

Twee experimenten met case-finding in de eerste lijn leverden niet alle bovenstaande co-incidente aandoeningen op: Uit een Engelse populatie

van 70.000 mensen werd bij 1000 patiënten met klachten die zouden kunnen passen bij coeliakie (27% man, gemiddeld 50 jaar, 5,3% < 10 jaar) het EMA en IgA bepaald. Onduidelijk is hoe de selectie plaatsvond. Met een dunne darmbiopsie werd coeliakie gediagnosticeerd bij 30 patiënten, van wie er 25 geen gastro-intestinale symptomen hadden. De meest voorkomende presentaties waren: anemie (12%; 95%-BI 6 tot 18, een kwart van de mannen met anemie had coeliakie), positieve familieanamnese (7%; 95%-BI 0 tot 17), malabsorptie of diarree (5%; 95%-BI 1 tot 10) en moeheid (1,8%; 95%-BI 0,4 tot 3,3) [Hin 1999]. In een Amerikaans prospectief onderzoek ( $n = 2568$ ) werd het tTGA bepaald bij patiënten die een huisarts consulteerden en klachten hadden die zouden kunnen passen bij coeliakie ( $n = 976$ ). Dertig patiënten hadden een positief tTGA, bij 22 van hen bleek later ook het EMA positief. De prevalentie van coeliakie was het hoogst bij patiënten met een schildklierziekte, patiënten met een positieve familieanamnese en patiënten met gastro-intestinale symptomen [Catassi 2007].

**Conclusie:** de multidisciplinaire Richtlijn Coeliakie en Dermatitis Herpetiformis stelt dat systematische case-finding door de huisarts niet goed mogelijk is en vooral de interpretatie van meerdere symptomen (zoals achterblijvende groei en buik- of defecatieklachten) en risico's (zoals familiair voorkomende coeliakie, onverklaarde anemie of osteoporose, diabetes type 1, schildklierlijden of het syndroom van Down) door de huisarts van belang is. De kans op coeliakie bij een van de mogelijk geassocieerde ziektebeelden is echter dermate klein dat het niet zinvol is om patiënten zonder klachten te gaan testen. De werkgroep sluit zich hierbij aan.

**Noot 48****Natuurlijk beloop van ongediagnosticeerde coeliakie**

Het natuurlijke beloop laat zich, doordat coeliakie veelal ongediagnosticeerd blijft, slecht onderzoeken. Consistent is het bewijs voor het optreden van (onbegrepen) anemie en een (gering) verhoogd risico op T-cellymfomen, met name in de darm, bij onbehandelde coeliakie [National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2009; Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen 2008]. De richtlijnen melden een licht verhoogd risico op mortaliteit, met name door maligniteiten. Een recent onderzoek naar het mortaliteitsrisico (groter dan alle eerdere mortaliteitonderzoeken tezamen) vergelijkt voor het eerst gegevens van personen bij wie darmbiopsieën genomen waren en bij wie coeliakie was vastgesteld (Marsh fase 3, darmontsteking met villusatrofie,  $n = 29.096$ ) met personen bij wie dit niet met zekerheid kon worden vastgesteld (Marsh 1-2, darmontsteking zonder villusatrofie,  $n = 13.306$ ) en personen met een positieve coeliakieserologie maar normale darmbiopsieën (latente coeliakie,  $n = 3719$ ). Men vond een verhoogde hazard ratio (HR) voor overlijden bij vastgestelde coeliakie (HR 1,39; 95%-BI 1,33 tot 1,45; mediane follow-up 8,8 jaar) maar ook bij onzekere coeliakie (HR 1,72; 95%-BI 1,64 tot 1,79; mediane follow-up 7,2 jaar) en latente coeliakie (HR 1,35; 95%-BI 1,14 tot 1,58; mediane follow-up 6,7 jaar). De meest voorkomende oorzaken van overlijden waren cardiovasculaire aandoeningen of maligniteiten [Ludvigsson 2009]. Anderzijds zijn er gevalbeschrijvingen waarin patiënten met histologisch geobjectiveerde coeliakie een geringe belasting met gluten tot een normale glutenbevattende voeding konden verdragen zonder dat daarbij klachten of darmafwijkingen optraden. In een gerandomiseerd dubbelblind onderzoek bij 49 volwassenen met bewezen coeliakie werden patiënten voor en na een 90 dagen durende dagelijkse inname van capsules met 0, 10 of 50 mg gluten lichamelijk onderzocht en werd serologisch en histologisch onderzoek gedaan. Negenendertig patiënten voltooiden het protocol. Over het algemeen gold dat hoe meer

gluten werden ingenomen, hoe meer darmschade er ontstond, maar er waren grote individuele verschillen. Sommigen hadden een (klinische of histologische) verslechtering na inname van slechts 10 mg gluten per dag, anderen vertoonden daarentegen een (histologische) verbetering ondanks inname van 50 mg gluten per dag. Geen van de 13 patiënten in de 50 mg-groep toonde een klinische verslechtering [Catassi 2007].

**Conclusie:** de hoeveelheid gluten die schadelijk is varieert per individu. Op populatieniveau is er een licht verhoogde morbiditeit en mortaliteit. Het is onvoldoende duidelijk in hoeverre behandeling het beloop beïnvloedt. Gezien het feit dat het houden van een glutenvrij dieet een ingrijpende behandeling is, is de werkgroep van mening dat de aanwezigheid van hinderlijke klachten voorts nog leidend moeten zijn bij de beslissing nader onderzoek naar coeliakie te verrichten.

**Noot 49****Serologie bij coeliakie**

Bij het vermoeden van coeliakie kan de diagnose waarschijnlijker worden gemaakt door de bepaling van IgA-weefseltransglutaminaseantistoffen (tTGA) (sensitiviteit 95-100% en specificiteit 98-100%). De voorspellende waarde van tTGA is afhankelijk van de prevalentie. In de huisartsenpraktijk wordt bij patiënten met klachten passend bij coeliakie de positief voorspellende waarde geschat op 60%. Zonder klinische verdenking, zoals bijvoorbeeld bij screening, is de positief voorspellende waarde < 20% en zullen er veel fout-positieve uitslagen zijn [Damoiseau 2005]. Fout-positieve tTGA-uitslagen zijn gerapporteerd bij leverziekten, systemische auto-immuniteit en het prikkelbaredarmsyndroom [Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen 2008]. IgA-endomysiumantistoffen (EMA) zijn ook sterk geassocieerd met coeliakie. Ze hebben een vergelijkbare sensitiviteit (92-100%) en specificiteit (97-100%).

De sensitiviteit van tTGA en EMA is lager bij minder ernstige darmslijmvliesafwijkingen en kan fout-negatief zijn in het begin van de ziekte of wanneer gluten reeds uit het dieet geëlimineerd is.

Mensen met een IgA-deficiëntie (1 : 800) hebben altijd een negatieve uitslag op deze tests, maar wel een verhoogde kans op coeliakie. Dit kan ondervangen worden door bij een negatieve uitslag van IgA-tTGA in het serum een totaal-IgA-bepaling aan te vragen. Indien er sprake is van IgA-deficiëntie kunnen de minder specifieke IgG-antistoffen bepaald worden. Kinderen jonger dan 2 jaar maken incidenteel nog geen EMA of tTGA, maar soms al wel anti-gliadineantistoffen (AGA). Tests voor het meten van AGA hebben een beperkte sensitiviteit (78-92%) en specificiteit (88-98%). Het aanvragen en beoordelen hiervan vindt plaats in de tweede lijn.

**Conclusie:** bij een vermoeden van coeliakie dient minimaal het tTGA bepaald te worden. Bij een positieve tTGA dient het EMA als bevestiging bepaald te worden. Bij een negatieve tTGA dient een totaal IgA bepaald te worden om een IgA-deficiëntie uit te sluiten. Vaak wordt deze serologie al als een 'combinatiepakket' aangeboden op het huisartsenlaboratoriumformulier.

**Noot 50****Diagnostiek van coeliakie**

De diagnose coeliakie dient bevestigd te worden met dunne darmbiopsieën, meestal uit het distale duodenum. In Nederland is de gemodificeerde marshclassificatie (fase 1-4) in gebruik, waarbij fase 3 en hoger bewijzend is voor coeliakie. Wanneer de patiënt gluten in de voeding reeds geëlimineerd heeft, kunnen de histologische kenmerken verminderd of verdwenen zijn en is het niet meer mogelijk om de diagnose correct te stellen [Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen 2008].

**Noot 51****Follow-up bij coeliakie**

Er is weinig onderzoek verricht naar wat de beste manier is om patiënten met coeliakie te volgen. De aanbeveling is gebaseerd op de multidisciplinaire Richtlijn Coeliakie en Dermatitis Herpetiformis [Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen 2008].

**Noot 52****Anafylaxie bij voedselallergie**

Anafylaxie is een potentieel levensbedreigende, gegeneraliseerde of systemische, meestal IgE-gemedieerde reactie met symptomen van de luchtwegen (dyspneu bij bronchospasme) en/of de circulatie (hypotensie en tachycardie), die plotseling en snel ontstaat na blootstelling aan een relevant allergeen [Boeve 2007; Brand 2007]. Precieze data over het voorkomen van anafylaxie bij voedselallergie zijn niet voorhanden. Een commissie van de Gezondheidsraad schat, op basis van voorgeschieden epinefrine en internationale literatuur, het aantal mensen met een potentieel levensbedreigende voedselallergie in Nederland tussen 4000 en 6000, onder wie 1000 tot 1500 kinderen. In Nederland sterft gemiddeld één tot hooguit enkele personen per jaar aan de

gevolgen van een door de voeding veroorzaakte allergische reactie [Gezondheidsraad 2007]. Men gaat ervan uit dat minder dan 1% van de anafylactische reacties fataal verloopt [Bock 2007]. De prevalentie van astma bij patiënten die een anafylaxie doormaakten, varieert van 19% tot 37% [Braganza 2006; Mullins 2003; Wang 2007]. De ernst van de allergische reactie kan niet voorspeld worden op basis van de voorgeschiedenis [Muraro 2007]. Echter, in een nationaal onderzoek in Amerika naar fataal verlopen anafylaxie bij voedselallergie waren de 32 overledenen in meerderheid adolescent of jongvolwassene. Op één casus na was er altijd een bekende voedselallergie en astma in de voorgeschiedenis, 90% had geen epinefrine paraat ten tijde van de anafylaxie en 94% had een pinda- of notenallergie [Bock 2007].

In twee symposia van het National Institute of Allergy and Infectious Disease en het Food Allergy & Anaphylaxis Network zijn diagnostische criteria voor anafylaxie vastgesteld. Deze criteria zijn te complex om ze hier over te nemen voor de huisartsenpraktijk. De in de standaard genoemde kenmerken zijn hiervan afgeleid [Boeve 2007; Sampson 2006]. Kinderen ervaren vaker respiratoire symptomen, terwijl bij volwassenen de

cardiovasculaire insufficiëntie meestal op de voorgrond staat [Braganza 2006]. Symptomen van anafylaxie ontstaan meestal binnen minuten tot een uur na inname van een allergeen. Bij 3-30% treedt een bifasische reactie op. Dit betreft terugkeer van symptomen in minuten tot uren na herstel van de eerste reactie [Bock 2007; Boeve 2007; Sampson 2002]. Het laat of niet toedienen van epinefrine tijdens de eerste fase van de reactie lijkt hierbij een negatieve rol te spelen [Le 2009; Lieberman 2005]. Een fataal verloop van de anafylaxie wordt het meest gerapporteerd rond een half uur na inname van het allergeen, maar kan variëren van 10 minuten tot 6 uur [Pumphrey 2004]. Er bestaat geen consensus over de gewenste observatieduur na herstel van een allergische reactie. Adviezen variëren van 4 tot 24 uur [Lieberman 2005; Sampson 2002].

**Noot 53****Medicatie bij anafylaxie**

De keuze van medicamenten komt overeen met die in de NHG-Farmacotherapeutische Richtlijn Geneesmiddelen in spoedeisende situaties (<http://www.nhg.org>).

**Literatuur**

Bij verwijzingen naar NHG-producten: zie [www.nhg.org](http://www.nhg.org).

Amlot PL, Kemeny DM, Zachary C, Parkes P, Lessof MH. Oral allergy syndrome (OAS): symptoms of IgE-mediated hypersensitivity to foods. *Clin Allergy* 1987;17:33-42.

Anthoni S, Elg P, Haahtela T, Kolho KL. Should milk-specific IgE antibodies be measured in adults in primary care? *Scand J Prim Health Care* 2008;26:197-202.

Argnani F, Di Camillo M, Marinaro V, Foglietta T, Avallone V, Cannella C, et al. Hydrogen breath test for the diagnosis of lactose intolerance, is the routine sugar load the best one? *World J Gastroenterol* 2008;14:6204-7.

Asero R, Ballmer-Weber BK, Beyer K, Conti A, Dubakiene R, Fernandez-Rivas M, et al. IgE-mediated food allergy diagnosis: Current status and new perspectives. *Mol Nutr Food Res* 2007;51:135-47.

Barbi E, Gerarduzzi T, Longo G, Ventura A. Fatal allergy as a possible consequence of long-term elimination diet. *Allergy* 2004;59:668-9.

Bateman B, Warner JO, Hutchinson E, Dean T, Rowlandson P, Gant C, et al. The effects of a double blind, placebo controlled, artificial food colourings and benzoate preservative challenge on hyperactivity in a general population sample of preschool children. *Arch Dis Child* 2004;89:506-11.

Bath-Hextall F, Delamere FM, Williams HC. Dietary exclusions for established atopic eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD005203.

Bircher AJ, Van Melle G, Haller E, Curty B, Frei PC. IgE to food allergens are highly prevalent in patients allergic to pollens, with and without symptoms of food allergy. *Clin Exp Allergy* 1994;24:367-74.

Bird JA, Burks AW. Food allergy and asthma. *Prim Care Respir J* 2009;18:258-65.

Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food, 2001-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1016-8.

Boeve MM, Rottier BL, Mandema J, Rings EH, Kieboom JK, Dubois AE. Anafylaxie door pinda- en notenallergie bij 2 kinderen; aanbevelingen voor beleid. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;151:602-6.

Bouman DE, Kneepkens CM. Groeiachterstand als gevolg van vermeende voedsel-

overgevoeligheid. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:2314-7.

Boyano-Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, Muñoz FM, Garcia Sánchez G, Esteban MM. Validity of specific IgE antibodies in children with egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1464-9.

Boyano Martinez T, Garcia-Ara C, Diaz-Pena JM, Martin-Esteban M. Prediction of tolerance on the basis of quantification of egg white-specific IgE antibodies in children with egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:304-9.

Braganza SC, Acworth JP, McKinnon DR, Peake JE, Brown AF. Paediatric emergency department anaphylaxis: different patterns from adults. *Arch Dis Child* 2006;91:159-63.

Brand PL. Anafylaxie: feiten en fabels. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;151:574-7.

Brand PL, Dubois AE. Preventie van allergie: een illusie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006a;150:2087.

Brand PL, Dubois AE. Diagnostiek van voedselallergie bij kinderen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006b;150:2188-90.

Brand PL, Kneepkens CMF, Van der Laag J, Rijkers-Mutsaerts ERVM. *Werkboek kinderalergologie*. Amsterdam: VU University Press, 2006c.

Bruijnzeel-Koomen CA. *Handboek allergologie*. Utrecht: De Tijdstroom, 2008.

Caffarelli C, Petroccione T. False-negative food challenges in children with suspected food allergy. *Lancet* 2001;358:1871-2.

Cantani JJ, Micera M. Epidemiology of atopy in 220 children. Diagnostic reliability of skin prick tests and total and specific IgE levels. *Minerva Pediatr* 2003;55:129-42.

Catassi C, Kryszak D, Louis-Jacques O, Duerksen DR, Hill I, Crowe SE, et al. Detection of Celiac disease in primary care: a multicenter case-finding study in North America. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1454-60.

Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, Bravata DM, Maglione M, Suttrop MJ, et al. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *JAMA* 2010;303:1848-56.

Christie L, Hine RJ, Parker JG, Burks W. Food allergies in children affect nutrient intake and growth. *J Am Diet Assoc* 2002;102:1648-51.

Clark AT, Anagnostou K, Ewan PW. Cashew nut causes more severe reactions than peanut: case-matched comparison in 141 children.

*Allergy* 2007;62:913-6.

Clark AT, Ewan PW. Interpretation of tests for nut allergy in one thousand patients, in relation to allergy or tolerance. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1041-5.

Clough GF, Lucas JS. Reinventing the wheel? *Clin Exp Allergy* 2007;37:1-3.

Commissie Farmaceutische Hulp van het College voor zorgverzekeringen. *Farmacotherapeutisch Kompas*. Diemen: College voor zorgverzekeringen, 2010. <http://www.fk.cvz.nl>, geraadpleegd juni 2010.

Cruz NV, Bahna SL. Do food or additives cause behavior disorders? *Pediatr Ann* 2006;35:744-54.

Csizmadia CG, Mearin ML, Von Blomberg BM, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. An iceberg of childhood coeliac disease in the Netherlands. *Lancet* 1999;353:813-4.

Damoiseaux J, Damoiseaux R. Coeliakiediagnostiek bij de huisarts. *Huisarts Wet* 2005;48:24-7.

Davoren M, Peake J. Cashew nut allergy is associated with a high risk of anaphylaxis. *Arch Dis Child* 2005;90:1084-5.

De Boissieu D, Dupont C. Natural course of sensitization to hen's egg in children not previously exposed to egg ingestion. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2006;38:113-7.

De Leon MP, Drew AC, Glaspole IN, Suphioglu C, O'Hehir RE, Rolland JM. IgE cross-reactivity between the major peanut allergen Ara h 2 and tree nut allergens. *Mol Immunol* 2007;44:463-71.

Dousma M, Wierdsma N, Van Ede J, Van Buuren S, Heijmans HS, De Vries TW. Dieting in children: a population-based study in children aged between 9 and 12 years. *Acta Paediatr* 2007;96:273-5.

Dreskin SC. Genetics of food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006;6:58-64.

Edwards AM. Oral sodium cromoglycate: its use in the management of food allergy. *Clin Exp Allergy* 1995;25 Suppl 1:31-3.

Eggesbo M, Botten G, Halvorsen R, Magnus P. The prevalence of allergy to egg: a population-based study in young children. *Allergy* 2001a;56:403-11.

Eggesbo M, Botten G, Halvorsen R, Magnus P. The prevalence of CMA/CMPI in young children: the validity of parentally perceived reactions in a population-based study. *Allergy* 2001b;56:393-402.



- Eigenmann PA, Calza AM. Diagnosis of IgE-mediated food allergy among Swiss children with atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:95-100.
- Eigenmann PA, Caubet JC, Zamora SA. Continuing food-avoidance diets after negative food challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:601-5.
- Eigenmann PA, Frossard CP. The T lymphocyte in food-allergy disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:199-203.
- Eller E, Kjaer HF, Host A, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. Food allergy and food sensitization in early childhood: results from the DARC cohort. *Allergy* 2009;64:1023-9.
- Ewan PW, Clark AT. Efficacy of a management plan based on severity assessment in longitudinal and case-controlled studies of 747 children with nut allergy: proposal for good practice. *Clin Exp Allergy* 2005;35:751-6.
- Fleischer DM. The natural history of peanut and tree nut allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2007;7:175-81.
- Fleischer DM, Conover-Walker MK, Christie L, Burks AW, Wood RA. The natural progression of peanut allergy: Resolution and the possibility of recurrence. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:183-9.
- Flinterman AE, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SG. Acute allergic reactions in children with AIDS after prolonged cow's milk elimination diets. *Allergy* 2006;61:370-4.
- Fox AT, Du Toit G, Lang A, Lack G. Food allergy as a risk factor for nutritional rickets. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:566-9.
- Garcia-Ara MC, Boyano-Martinez MT, Diaz-Pena JM, Martin-Munoz MF, Martin-Esteban M. Cow's milk-specific immunoglobulin E levels as predictors of clinical reactivity in the follow-up of the cow's milk allergy infants. *Clin Exp Allergy* 2004;34:866-70.
- Gerth van Wijk R, Van Cauwenberge PB, Johansson SGO. Herziene terminologie voor allergie en verwante aandoeningen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:2289-93.
- Gezondheidsraad. Voedselallergie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007.
- Green PH, Jabri B. Coeliac disease. *Lancet* 2003;362:383-91.
- Greer FR, Sicherer SH, Burks AW. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. *Pediatrics* 2008;121:183-91.
- Guajardo JR, Plotnick LM, Fende JM, Collins MH, Putnam PE, Rothenberg ME. Eosinophil-associated gastrointestinal disorders: a world-wide-web based registry. *J Pediatr* 2002;141:576-81.
- Guillet G, Guillet MH. Natural history of sensitizations in atopic dermatitis. A 3-year follow-up in 250 children: food allergy and high risk of respiratory symptoms. *Arch Dermatol* 1992;128:187-92.
- Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis – a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy* 2000;55:240-5.
- He T, Venema K, Priebe MG, Welling GW, Brummer RJ, Vonk RJ. The role of colonic metabolism in lactose intolerance. *Eur J Clin Invest* 2008;38:541-7.
- Heine RG. Allergic gastrointestinal motility disorders in infancy and early childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2008a;19:383-91.
- Heine RG, Tang ML. Dietary approaches to the prevention of food allergy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008b;11:320-8.
- Heine RG, Verstege A, Mehl A, Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Niggemann B. Proposal for a standardized interpretation of the atopy patch test in children with atopic dermatitis and suspected food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:213-7.
- Henz BM. *Urticaria: clinical, diagnostic and therapeutic aspects*. Berlin: Springer, 1998.
- Hill DJ, Murch SH, Rafferty K, Wallis P, Green CJ. The efficacy of amino acid-based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: a systematic review. *Clin Exp Allergy* 2007;37:808-22.
- Hin H, Bird G, Fisher P, Mahy N, Jewell D. Coeliac disease in primary care: case finding study. *BMJ* 1999;318:164-7.
- Ho MH, Wong WH, Heine RG, Hosking CS, Hill DJ, Allen KJ. Early clinical predictors of remission of peanut allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:731-6.
- Hol J, Van Leer EH, Elink-Schuurman BE, De Ruiter LF, Samsom JN, Hop W, et al. The acquisition of tolerance toward cow's milk through probiotic supplementation: a randomized, controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1448-54.
- Hong X, Tsai HJ, Wang X. Genetics of food allergy. *Curr Opin Pediatr* 2009;21:770-6.
- Hospers IC, De Vries-Vrolijk K, Brand PLP. Dubbelblinde placebogecontroleerde koemelkprovoCATies bij kinderen met vermeende koemelkallergie, in een algemeen ziekenhuis: diagnose verworpen bij twee derde van de kinderen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:1292-7.
- Host A, Andrae S, Charkin S, Diaz-Vazquez C, Dreborg S, Eigenmann PA et al. Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy* 2003;58:559-69.
- Host A, Halken S. Hypoallergenic formulas – when, to whom and how long: after more than 15 years we know the right indication! *Allergy* 2004;59 Suppl 78:45-52.
- Host A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskind AM, Plesner K. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13 Suppl 15:23-8.
- Host A, Koletzko B, Dreborg S, Muraro A, Wahn U, Aggett P, et al. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch Dis Child* 1999;81:80-4.
- Hourihane JO, Roberts SA, Warner JO. Resolution of peanut allergy: case-control study. *BMJ* 1998;316:1271-5.
- Husby S. Food allergy as seen by a paediatric gastroenterologist. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;47 Suppl 2:S49-S52.
- Ireland-Jenkin K, Wu X, Heine RG, Cameron DJ, Catto-Smith AG, Chow CW. Oesophagitis in children: reflux or allergy? *Pathology* 2008;40:188-95.
- Isolauri E, Sutas Y, Salo MK, Isosomppi R, Kaila M. Elimination diet in cow's milk allergy: risk for impaired growth in young children. *J Pediatr* 1998;132:1004-9.
- Jakobsson I, Lindberg T. Cow's milk proteins cause infantile colic in breast-fed infants: a double-blind crossover study. *Pediatrics* 1983;71:268-71.
- Jansen JJ, Kardinaal AF, Huijbers G, Vlieg-Boerstra BJ, Martens BP, Ockhuizen T. Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:446-56.
- Jarvinen KM, Makinen-Kiljunen S, Suomalainen H. Cow's milk challenge through human milk evokes immune responses in infants with cow's milk allergy. *J Pediatr* 1999;135:506-12.
- Jyonouchi H. Non-IgE mediated food allergy. *Inflamm Allergy Drug Targets* 2008;7:173-80.
- Kerkhof M, Wijga A, Smit HA, De Jongste JC, Aalberse RC, Brunekreef B, et al. The effect of prenatal exposure on total IgE at birth and sensitization at twelve months and four years of age: The PIAMA study. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:10-8.
- Kerner JA, Jr. Use of infant formulas in preventing or postponing atopic manifestations. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;24:442-6.
- Kjaer HF, Eller E, Host A, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The prevalence of allergic diseases in an unselected group of 6-year-old children. The DARC birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:737-45.
- Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Korpela R, Varjonen E. Allergy to soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk allergy: a prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years. *J Pediatr* 2002;140:219-24.
- Kneepkens CMF, Meijer Y. Clinical practice. Diagnosis and treatment of cow's milk allergy. *Eur J Pediatr* 2009;168:891-6.
- Kneepkens CMF, Norbruis OF. Eosinofiele gastro-intestinale syndromen. *Werkboek Kinderallergologie*. Amsterdam: VU Uitgeverij, 2006. p. 145-9.
- Kneepkens CMF, Van Drongelen KI, Aarsen CJE. Landelijke standaard voedselallergie bij zuigelingen: Standaard voor de diagnose, behandeling en preventie van voedselallergie bij zuigelingen op het consultatiebureau. Den Haag: Voedingscentrum/Landelijke Vereniging voor Thuiszorg, 2005. <http://webshop.voedingscentrum.nl/webshop/showfile.aspx?pdf=080.pdf&filetype=filePath, geraadpleegd juli 2010>.
- Komata T, Soderstrom L, Borres MP, Tachimoto H, Ebisawa M. The predictive relationship of food-specific serum IgE concentrations to challenge outcomes for egg and milk varies by patient age. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1272-4.
- Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD000133.
- Laan MP, Baert MR, Bijl AM, Vredendaal AE, De Waard-Van der Spek FB, Oranje AP, et al. Markers for early sensitization and inflammation in relation to clinical manifestations of atopic disease up to 2 years of age in 133 high-risk children. *Clin Exp Allergy* 2000;30:944-53.
- Lack G. Epidemiologic risks for food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1331-6.
- Lack G, Fox D, Northstone K, Golding J. Factors associated with the development of peanut allergy in childhood. *N Engl J Med* 2003;348:977-85.
- Lam HY, Van Hoffen E, Michelsen A, Guikers K, Van der Tas CH, Bruijnzeel-Koomen CA, et al. Cow's milk allergy in adults is rare but severe: both casein and whey proteins are involved. *Clin Exp Allergy* 2008;38:995-1002.
- Lannero E, Wickman M, Van Hage M, Bergstrom A, Pershagen G, Nordvall L. Exposure to environmental tobacco smoke and sensitisation in children. *Thorax* 2008;63:172-6.
- Larramendi CH, Martin EM, Pascual MC, Fiandor A, Diaz-Pena JM. Possible consequences of elimination diets in asymptomatic immediate hypersensitivity to fish. *Allergy* 1992;47:490-4.
- Le TM, Van Hoffen E, Pasmans SG, Bruijnzeel-Koomen CA, Knulst AC. Suboptimal management of acute food-allergic reactions by patients, emergency departments and general practitioners. *Allergy* 2009;64:1227-8.
- Levy Y, Levy A, Zangen T, Kornfeld L, Dalal I, Samuel E, et al. Diagnostic clues for identification of nonorganic vs organic causes of food refusal and poor feeding. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:355-62.
- Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, Verma R, Mascarenhas M, Semeao E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1198-206.



- Lieberman P. Biphasic anaphylactic reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;95:217-26.
- Lomer MC, Parkes GC, Sanderson JD. Review article: lactose intolerance in clinical practice – myths and realities. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:93-103.
- Lucassen P. Infantile colic. *Clin Evid (Online)* 2007. Pii: 0309.
- Ludvigsson JF, Montgomery SM, Ekblom A, Brandt L, Granath F. Small-intestinal histopathology and mortality risk in celiac disease. *JAMA* 2009;302:1171-8.
- Ma S, Sicherer SH, Nowak-Wegrzyn A. A survey on the management of pollen-food allergy syndrome in allergy practices. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:784-8.
- Male D, Brostoff J, Roth DB, Roitt J. Immunology. 7th ed. Philadelphia: Mosby/Elsevier, 2006.
- McCann D, Barrett A, Cooper A, Crumpler D, Dalen L, Grimshaw K, et al. Food additives and hyperactive behaviour in 3-year-old and 8/9-year-old children in the community: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2007;370:1560-7.
- Monti G, Muratore MC, Peltran A, Bonfante G, Silvestro L, Oggero R, et al. High incidence of adverse reactions to egg challenge on first known exposure in young atopic dermatitis children: predictive value of skin prick test and radioallergosorbent test to egg proteins. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1515-9.
- Mullins RJ. Anaphylaxis: risk factors for recurrence. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1033-40.
- Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G et al. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology. *Allergy* 2007;62:857-71.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Coeliac disease. Recognition and assessment of coeliac disease (2009). <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG86FullGuideline.pdf>. 24-12-2009.
- Nederlandse Vereniging van Maag-Darm-Leverartsen. Richtlijn Coeliakie en Dermatitis Herpetiformis. Utrecht: Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO, 2008. [http://www.mdl.nl/uploads/240/442/richtlijn\\_Coeliakie\\_definitief.pdf](http://www.mdl.nl/uploads/240/442/richtlijn_Coeliakie_definitief.pdf). geraadpleegd juli 2010.
- Niggemann B, Beyer K. Pitfalls in double-blind, placebo-controlled oral food challenges. *Allergy* 2007;62:729-32.
- Niggemann B, Celik-Bilgili S, Ziegert M, Reibel S, Sommerfeld C, Wahn U. Specific IgE levels do not indicate persistence or transience of food allergy in children with atopic dermatitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2004;14:98-103.
- Niggemann B, Reibel S, Wahn U. The atopy patch test (APT) – a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy* 2000;55:281-5.
- Niggemann B, Sielaff B, Beyer K, Binder C, Wahn U. Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1999;29:91-6.
- Noakes P, Taylor A, Hale J, Breckler L, Richmond P, Devadason SG, et al. The effects of maternal smoking on early mucosal immunity and sensitization at 12 months of age. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:118-27.
- Noimark L, Cox HE. Nutritional problems related to food allergy in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:188-95.
- Ortolani C, Pastorello EA. Food allergies and food intolerances. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2006;20:467-83.
- Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD003664.
- Osborn DA, Sinn JK. Probiotics in infants for prevention of allergic disease and food hypersensitivity. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD006475.
- Osterballe M, Bindslev-Jensen C. Threshold levels in food challenge and specific IgE in patients with egg allergy: is there a relationship? *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:196-201.
- Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG, Bindslev-Jensen C. The clinical relevance of sensitization to pollen-related fruits and vegetables in unselected pollen-sensitized adults. *Allergy* 2005a;60:218-25.
- Osterballe M, Hansen TK, Mortz CG, Host A, Bindslev-Jensen C. The prevalence of food hypersensitivity in an unselected population of children and adults. *Pediatr Allergy Immunol* 2005b;16:567-73.
- Osterballe M, Mortz CG, Hansen TK, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The prevalence of food hypersensitivity in young adults. *Pediatr Allergy Immunol* 2009;20:686-92.
- Ozol D, Mete E. Asthma and food allergy. *Curr Opin Pulm Med* 2008;14:9-12.
- Pelsser LM, Frankena K, Toorman J, Savelkoul HF, Pereira RR, Buitelaar JK. A randomised controlled trial into the effects of food on ADHD. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2009;18:12-9.
- Pereira B, Venter C, Grundy J, Clayton CB, Arshad SH, Dean T. Prevalence of sensitization to food allergens, reported adverse reaction to foods, food avoidance, and food hypersensitivity among teenagers. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:884-92.
- Pumphrey R. Anaphylaxis: can we tell who is at risk of a fatal reaction? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:285-90.
- Rhodes HL, Sporik R, Thomas P, Holgate ST, Cogswell JJ. Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:720-5.
- Roehr CC, Reibel S, Ziegert M, Sommerfeld C, Wahn U, Niggemann B. Atopy patch tests, together with determination of specific IgE levels, reduce the need for oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:548-53.
- Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: a meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:638-46.
- Saarienen KM, Suomalainen H, Savilahti E. Diagnostic value of skin-prick and patch tests and serum eosinophil cationic protein and cow's milk-specific IgE in infants with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2001;31:423-9.
- Sabra A, Bellanti JA, Rais JM, Castro HJ, De Inocencio JM, Sabra S. IgE and non-IgE food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:71-6.
- Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891-6.
- Sampson HA. Clinical practice. Peanut allergy. *N Engl J Med* 2002;346:1294-9.
- Sampson HA, Albergo R. Comparison of results of skin tests, RAST, and double-blind, placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984;74:26-33.
- Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson NF, Jr., Bock SA, Branum A, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report – Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:391-7.
- Savage JH, Limb SL, Brereton NH, Wood RA. The natural history of peanut allergy: Extending our knowledge beyond childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2007a;120:717-9.
- Savage JH, Matsui EC, Skripak JM, Wood RA. The natural history of egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007b;120:1413-7.
- Schab DW, Trinh NH. Do artificial food colors promote hyperactivity in children with hyperactive syndromes? A meta-analysis of double-blind placebo-controlled trials. *J Dev Behav Pediatr* 2004;25:423-34.
- Schade RP, Meijer Y, Pasmans SGMA, Knulst AC. Dubbelblinde placebogecontroleerde koemelkprovoactie voor de diagnostiek van koemelkallergie bij zuigelingen en kinderen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2002;146:1739-42.
- Schroeder A, Kumar R, Pongracic JA, Sullivan CL, Caruso DM, Costello J, et al. Food allergy is associated with an increased risk of asthma. *Clin Exp Allergy* 2009;39:261-70.
- Schweizer JJ, Von Blomberg BM, Bueno de Mesquita HB, Mearin ML. Prevalentie van gediagnosticeerde en ongediagnosticeerde coeliakie in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149.
- Shek LP, Soderstrom L, Ahlstedt S, Beyer K, Sampson HA. Determination of food specific IgE levels over time can predict the development of tolerance in cow's milk and hen's egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:387-91.
- Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001a;108:881-90.
- Sicherer SH, Burks AW, Sampson HA. Clinical features of acute allergic reactions to peanut and tree nuts in children. *Pediatrics* 1998;102:e6.
- Sicherer SH, Furlong TJ, Munoz-Furlong A, Burks AW, Sampson HA. A voluntary registry for peanut and tree nut allergy: characteristics of the first 5149 registrants. *J Allergy Clin Immunol* 2001b;108:128-32.
- Sicherer SH, Sampson HA. 9. Food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:S470-S475.
- Sinagra JL, Bordignon V, Ferraro C, Cristaudo A, Di Rocco M, Amorosi B, et al. Unnecessary milk elimination diets in children with atopic dermatitis. *Pediatr Dermatol* 2007;24:1-6.
- Skolnick HS, Conover-Walker MK, Koerner CB, Sampson HA, Burks W, Wood RA. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:367-74.
- Smits-Wintjens VEJ, Zwart P, Brand PLP. Veronderstelde koemelkeiwitovergevoeligheid bij excessief huilende zuigelingen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:2285-7.
- Snijders BE, Thijs C, Van Ree R, Van den Brandt PA. Age at first introduction of cow milk products and other food products in relation to infant atopic manifestations in the first 2 years of life: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatrics* 2008;122:e115-e122.
- Sorva R, Makinen-Kiljunen S, Juntunen-Backman K. Beta-lactoglobulin secretion in human milk varies widely after cow's milk ingestion in mothers of infants with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:787-92.
- Spergel JM, Beausoleil JL, Pawlowski NA. Resolution of childhood peanut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:473-6.
- Tarini BA, Carroll AE, Sox CM, Christakis DA. Systematic review of the relationship between early introduction of solid foods to infants and the development of allergic disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:502-7.
- Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Arshad SH. Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease by 4 years of age. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11:162-7.
- Thong BY, Hourihane JO. Monitoring of IgE-mediated food allergy in childhood. *Acta Paediatr* 2004;93:759-64.
- Tolboom JJ. Gestoorte lactoseresorptie bij Rotterdamse schoolkinderen uit verschillende etnische groepen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1987;131:2277.
- Tsai HJ, Kumar R, Pongracic J, Liu X, Story R, Yu Y, et al. Familial aggregation of food allergy and sensitization to food allergens: a family-based study. *Clin Exp Allergy* 2009;39:101-9.
- Van der Gugt AC, Den Otter M, Meijer Y, Pasmans SG, Knulst AC, Hoekstra MO. Usefulness of specific IgE levels in predicting cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*

- 2008;121:531-3.
- Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, Hill D, Oranje AP, Brueton M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child* 2007;92:902-8.
- Vander Leek TK, Liu AH, Stefanski K, Blacker B, Bock SA. The natural history of peanut allergy in young children and its association with serum peanut-specific IgE. *J Pediatr* 2000;137:749-55.
- Vanto T, Helppila S, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Klemola T, Korpela R, et al. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J Pediatr* 2004;144:218-22.
- Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Klemola T, Koivikko A, Koskinen P, et al. The patch test, skin prick test, and serum milk-specific IgE as diagnostic tools in cow's milk allergy in infants. *Allergy* 1999;54:837-42.
- Venter C, Pereira B, Grundy J, Clayton CB, Arshad SH, Dean T. Prevalence of sensitization reported and objectively assessed food hypersensitivity amongst six-year-old children: a population-based study. *Pediatr Allergy Immunol* 2006a;17:356-63.
- Venter C, Pereira B, Grundy J, Clayton CB, Roberts G, Higgins B, et al. Incidence of parentally reported and clinically diagnosed food hypersensitivity in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2006b;117:1118-24.
- Venter C, Pereira B, Voigt K, Grundy J, Clayton CB, Gant C, et al. Comparison of open and double-blind placebo-controlled food challenges in diagnosis of food hypersensitivity amongst children. *J Hum Nutr Diet* 2007;20:565-79.
- Venter C, Pereira B, Voigt K, Grundy J, Clayton CB, Higgins B, et al. Prevalence and cumulative incidence of food hypersensitivity in the first 3 years of life. *Allergy* 2008;63:354-9.
- Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Nocon M, Beyer K, et al. The predictive value of the skin prick test weal size for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1220-6.
- Vlieg-Boerstra BJ, Bijleveld CM, Van der Heide S, Beusekamp BJ, Wolt-Plompen SA, Kukler J, et al. Development and validation of challenge materials for double-blind, placebo-controlled food challenges in children. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:341-6.
- Vlieg-Boerstra BJ, Dubois AE, Van der Heide S, Bijleveld CM, Wolt-Plompen SA, Oude Elberink JN, et al. Ready-to-use introduction schedules for first exposure to allergenic foods in children at home. *Allergy* 2008;63:903-9.
- Vlieg-Boerstra BJ, Melse-Velema PA. Diëtistische begeleiding bij stagnerende introductie van bijvoeding bij jonge kinderen. *Ned Tijdschr Diëtisten* 1998;53:228-32.
- Vlieg-Boerstra BJ, Van der Heide S, Bijleveld CM, Kukler J, Duiverman EJ, Dubois AE. Placebo reactions in double-blind, placebo-controlled food challenges in children. *Allergy* 2007;62:905-12.
- Wang J, Sampson HA. Food anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2007;37:651-60.
- Webber CM, England RW. Oral allergy syndrome: a clinical, diagnostic, and therapeutic challenge. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:101-8.
- Wensink M, Timmer C, Brand PL. Constitutioneel eczeem bij kinderen wordt niet veroorzaakt door voedselallergie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:4-9.
- Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, Niggemann B, Rance F, Turjanmaa K, et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy* 2007;62:723-8.
- Williams LW. Skin testing and food challenges for the evaluation of food allergy. *Curr Allergy Rep* 2001;1:61-6.
- Wood RA. The natural history of food allergy. *Pediatrics* 2003;111:1631-7.
- Woods RK, Stoney RM, Raven J, Walters EH, Abramson M, Thien FC. Reported adverse food reactions overestimate true food allergy in the community. *Eur J Clin Nutr* 2002;56:31-6.
- Worm M, Forschner K, Lee HH, Roehr CC, Edenharter G, Niggemann B, et al. Frequency of atopic dermatitis and relevance of food allergy in adults in Germany. *Acta Derm Venereol* 2006;86:119-22.
- Yun J, Katelaris C. Food allergy in adolescents and adults. *Intern Med J* 2009;39:475-8.
- Zeiger RS, Sampson HA, Bock SA, Burks AW, Jr., Harden K, Noone S, et al. Soy allergy in infants and children with IgE-associated cow's milk allergy. *J Pediatr* 1999;134:614-22.
- Zuberbier T, Edenharter G, Worm M, Ehlers I, Reimann S, Hantke T, et al. Prevalence of adverse reactions to food in Germany – a population study. *Allergy* 2004;59:338-45.