

Richtlijn Voedselprovocatie

Initiatiefnemer

Nederlandse Vereniging voor Allergologie (NVvA)

Betrokken verenigingen/instaties

Nederlandse Vereniging van Diëtisten (NVD), specifiek Diëtisten Alliantie VoedselOvergevoeligheid (DAVO)

Nederlandse Internisten Vereniging (NIV), sectie allergologie en klinische immunologie

Nederlandse Vereniging Kindergeneeskunde sectie kinderallergologie (NVK)

Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV)

Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC)

Nederlands Anafylaxis Netwerk (NAN) (patiëntenorganisatie)

Stichting Voedselallergie (SVA) (patiëntenorganisatie)

Met ondersteuning van

CBO

Qualicura

Financiering

De richtlijnontwikkeling werd gefinancierd uit de Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS)

Colofon

Richtlijn Voedselprovocatie

Secretariaat NVvA

Diakonessenhuis

Poli Allergologie

Postbus 80250, 3508 TG Utrecht

Email: ned.ver.allergologie@diakhuis.nl

Website: www.nvva-allergologie.nl

© 2015 Nederlandse Vereniging voor Allergologie (NVvA).

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd of openbaar worden gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van Nederlandse Vereniging voor Allergologie.

De richtlijn bevat aanbevelingen van algemene aard. Het is mogelijk dat deze aanbevelingen in een individueel geval niet van toepassing zijn. De toepasbaarheid en de toepassing van de richtlijn in de praktijk is de verantwoordelijkheid van de behandelend arts. Er kunnen zich feiten of omstandigheden voordoen waardoor het wenselijk is dat in het belang van de patiënt van de richtlijn wordt afgeweken.

Inhoud

Samenstelling van de werkgroep.....	6
Samenvatting van de richtlijn	7
Samenvatting van de aanbevelingen.....	13
Hoofdstuk 1. Totstandkoming, doelen van de richtlijn en inleiding op hoofdstukken	29
1.1 Aanleiding	29
1.2 Doel van de richtlijn	29
1.3 Doelpopulatie.....	30
1.4 Beoogde gebruikers	30
1.5 Primair betrokkenen in de richtlijnontwikkeling	30
1.7 Patiëntperspectief.....	31
1.8 Werkwijze	31
1.9 Disseminatie en implementatie	34
1.10 Juridische betekenis richtlijnen.....	34
1.11 Herziening van de richtlijn	34
1.12 Financiering.....	34
1.13 Enquêtes	35
1.14 Introductie op sensibilisatietests en voedselprovocaties.....	35
1.15 Leeswijzer.....	37
Hoofdstuk 2. Plaatsbepaling van sensibilisatietests bij de diagnostiek van voedselallergie.....	39
2.1 Achtergrond	39
2.2 Methode	41
2.3 Bespreking wetenschappelijke literatuur	42
2.4 Conclusies	50
2.5 Van bewijs naar aanbeveling	51
2.5.1 Kwaliteit van bewijs	51
2.5.2 Balans van voor- en nadelen.....	51
2.5.3 Patiëntperspectief en perspectief van de professional	51
2.5.4 Middelenbeslag en haalbaarheid.....	52
2.6 Aanbevelingen	52
2.7 Literatuur	56
Bijlage 2.1 Objectieve en subjectieve allergische klachten	59
Bijlage 2.2 Component resolved diagnostics (CRD).....	60
Bijlage 2.3 Toelichting op de waarde van sensibiliteitsonderzoek (sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarden)	61
Bijlage 2.4 Diagnostic value for peanut per study and diagnostic test	63
Hoofdstuk 3. Indicaties en contra-indicaties voor provocaties.....	67
3.1 Achtergrond	67
3.2 Methode	67
3.3 Bespreking wetenschappelijke literatuur	68
3.4 Expert opinion.....	70
3.5 Conclusie	71
3.6 Van bewijs naar aanbeveling	72
3.6.1 Kwaliteit van bewijs	72
3.6.2. Patiëntperspectief en perspectief van de professional	72
3.7 Aanbevelingen	74
3.8 Literatuur	76

Hoofdstuk 4.	Keuze tussen open en dubbelblinde provocatie.....	78
4.1	Achtergrond	78
4.2	Methode	78
4.3	Bespreking wetenschappelijke literatuur	79
4.4	Expert opinion.....	80
4.5	Conclusie	80
4.6	Van bewijs naar aanbeveling	80
4.6.1	Kwaliteit van bewijs	80
4.6.2	Balans van voordelen en nadelen.....	80
4.6.3	Keuze tussen OVP en DBPGVP	81
4.6.4	Patiëntperspectief en perspectief van de professional	81
4.6.5	Voordelen van de OVP boven de DBPGVP.....	81
4.6.6	Voordelen van DBPGVP t.o.v. OVP	81
4.6.7	Inschatting voorafkans op negatief of positief resultaat.....	81
4.6.8	Middelenbeslag en haalbaarheid.....	83
4.7	Aanbevelingen	84
4.8	Literatuur	86
Hoofdstuk 5.	Kans op ernstig reageren en minimale eisen gesteld aan provocatiesetting en personeel ...	88
5.1	Achtergrond	88
5.2	Methode	89
5.3	Bespreking wetenschappelijke literatuur	90
5.4	Expert opinion.....	93
5.5	Conclusie	94
5.6	Van bewijs naar aanbeveling	95
5.6.1	Kwaliteit van bewijs	95
5.6.2	Middelenbeslag en haalbaarheid.....	95
5.7	Aanbevelingen	96
5.8	Literatuur	99
Hoofdstuk 6.	Eisen gesteld aan receptuur en logistiek van provocatiemateriaal	101
6.1	Achtergrond	101
6.2	Methode	101
6.3	Bespreking wetenschappelijke literatuur	102
6.4	Conclusies	106
6.5	Van bewijs naar aanbeveling	107
6.5.1	Kwaliteit van bewijs	107
6.5.2	Patiëntperspectief en perspectief van de professional	107
6.6	Aanbevelingen	109
6.7	Literatuur	113
Bijlage 6.1	Overzicht van gepubliceerde en sensorisch gevalideerde receptuur voor DBPGVP	115
Bijlage 6.2	Commercieel verkrijgbare centraal geproduceerde testvoedingen voor DBPGVP in Nederland.....	118
Bijlage 6.3	Doseerschema's voor DBPGVP met koemelk (32).....	119
Bijlage 6.4	Receptuur voor tarwe in gehakt (11).....	124
Bijlage 6.5	Receptuur voor sojamelk in halfvolle melk (11)	127

Hoofdstuk 7.	Het optimale provocatieschema.....	130
7.1	Achtergrond	130
7.2	Methode	132
7.3	Bespreking wetenschappelijke literatuur	133
7.4	Conclusie	136
7.5	Van bewijs naar aanbeveling	137
7.5.1	Kwaliteit van bewijs	137
7.5.2.	Balans van voordelen en nadelen.....	137
7.5.3.	Patiëntperspectief en perspectief van de professional	137
7.6	Aanbevelingen	137
7.7	Literatuur	139
Hoofdstuk 8.	Stopcriteria en beoordeling provocatieuitkomst.....	140
8.1	Achtergrond	140
8.2	Methode	140
8.3	Bespreking wetenschappelijke literatuur	141
8.4	Expert opinion.....	142
8.5	Conclusies	143
8.6	Van bewijs naar aanbeveling	143
8.6.1	Kwaliteit van bewijs	143
8.6.2	Balans van voordelen en nadelen.....	143
8.6.3	Patiëntperspectief en perspectief van de professional	143
8.6.4	Middelenbeslag en haalbaarheid.....	143
8.7	Aanbevelingen	144
8.8	Literatuur	145
Bijlage 8.1	Classificaties van ernst van allergische reacties.....	146
Bijlage 8.2	PRACTALL scoresysteem (3) Nederlandse vertaling	147
Hoofdstuk 9.	Beleid na de provocatie	150
9.1	Achtergrond	150
9.2	Methode	151
9.3	Bespreking wetenschappelijke literatuur	151
9.4	Expert opinion.....	152
9.5	Conclusie.....	153
9.6	Van bewijs naar aanbeveling	153
9.6.1	Kwaliteit van bewijs	153
9.6.2	Balans van voordelen en nadelen.....	154
9.6.3	Patiëntperspectief en perspectief van de professional	154
9.6.3.1	Optimaal beleid na negatieve provocatie	154
9.6.3.2	Optimaal beleid na positieve provocatie	154
9.6.3.3	Meerwaarde van diëtist bij begeleiding na positieve of negatieve provocatie.....	155
9.6.3.4	Rol van diëtist.....	156
9.6.4	Middelenbeslag en haalbaarheid.....	156
9.7	Aanbevelingen	157
9.8	Literatuur	159
Bijlage 9.1	Thuisintroductieschema's	161
Hoofdstuk 10.	Instructies en adviezen voor patiënten en personeel betrokken bij provocaties	175
10.1	Achtergrond	175
10.2	Bij maken afspraak voor provocatie	175
10.3	Op de dag van provocatie	176
10.4	Na de provocatie.....	177
10.5	Literatuur	178

Samenstelling van de werkgroep

- Mw. B.J. Beusekamp (DAVO)
- Mw. E. Botjes (SVA)
- Dr. G.J. Braunstahl (NVALT)
- Prof. dr. A.E.J. Dubois (NVvA)
- Mw. drs. D.M.W. Gorissen (NVK, sectie kinderallergologie)
- Mw. M. Heuving, meelezer (verpleegkundige)
- Dr. C.M. F. Kneepkens (NVK, sectie kinderMDL)
- Dr. A.C. Knulst (NVDV)
- Drs. M.S. van Maaren, voorzitter (NVvA)
- Mw. drs. Y. Meijer (NVK, sectie kinderallergologie)
- Mw. dr. J.H. Oudshoorn (NVK, sectie kinderMDL)
- Prof. dr. S.G.M.A. Pasmans (NVDV)
- Mw. dr. ir. J. Ruinemans-Koerts (NVKC)
- Mw. drs. M.B. Stadermann (NVK, sectie kinderallergologie)
- Mw. P. Stevens, meelezer (verpleegkundige)
- Ing. F. Timmermans (NAN)
- Mw. drs. J.P.M. van der Valk (NVvA)
- Mw. S. Visser (DAVO)
- Mw. dr. B.J. Vlieg-Boerstra (DAVO)

Samenvatting van de richtlijn

De diagnose voedselallergie kan zonder provocatie alleen gesteld worden in geval van een recente acute allergische reactie op een duidelijk identificeerbaar allergene voedingsmiddel in combinatie met sensibilisatie voor dat voedingsmiddel. In alle andere gevallen is de voedselprovocatietest de enige test die met voldoende zekerheid een allergie kan aantonen of uitsluiten. Hoewel de dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie (DBPGVP) de gouden standaard is, komen fout-positieve en fout-negatieve uitkomsten voor. Het percentage ongewenste positieve uitkomsten is niet bekend, omdat de uitkomsten van de DBPGVP niet kunnen worden vergeleken met een nog betrouwbaardere test.

Het is belangrijk om indien mogelijk dubbelblind te provoceren, met gevalideerde recepten en veilige provocatieschema's om de kans op ongewenste fout-positieve en fout-negatieve uitkomsten en de kans op ernstig reageren tijdens provocatie zo klein mogelijk te maken. De nationale richtlijn van de Nederlandse Vereniging voor Allergologie beschrijft wanneer voedselprovocaties geïndiceerd en gecontra-indiceerd zijn, hoe de voedselprovocatie het best uitgevoerd kan worden en hoe patiënten na de provocatie het best begeleid en ondersteund kunnen worden.

Hoofdstuk 1: Inleiding

Alleen in geval van een recente directe allergische reactie op een duidelijk identificeerbaar allergene voedingsmiddel in combinatie met sensibilisatie voor dit allergene voedingsmiddel, kan zonder een provocatietest met voldoende zekerheid worden vastgesteld dat er sprake is van een voedselallergie. In alle andere gevallen zijn voedselprovocaties nodig om de diagnose te stellen. Een verkeerde diagnose kan voor een patiënt grote gevolgen hebben. Een patiënt die onterecht voedsel vermijdt, heeft een slechtere kwaliteit van leven en loopt een risico op tekorten in de voeding. Daarnaast komen er steeds meer aanwijzingen dat atopische patiënten die allergene voedingsmiddelen vermijden waarvoor zij gesensibiliseerd zijn maar waarop ze niet allergisch reageren een verhoogd risico lopen op het ontwikkelen van een acute allergie daarvoor. Een patiënt die zich niet realiseert dat hij een allergie heeft, loopt een risico op een acute soms ernstige reactie en is daarop niet voorbereid, bijvoorbeeld door het bij zich hebben van noodmedicatie (o.a. epinefrine auto-injector).

Hoewel de DBPGVP de gouden standaard is, komen fout-positieve, fout-negatieve, onbesliste uitkomsten en ernstige reacties tijdens provocatie voor. Een fout-positieve test betekent dat de patiënt overtuigend reageert tijdens de provocatie, maar geen allergie heeft. Een fout-negatieve uitkomst betekent dat de patiënt niet reageert tijdens de provocatie, maar wel allergisch is. Of de uitkomst fout-negatief of fout-positief is, komt men alleen te weten als de patiënt na de provocatie reageert tijdens (her)introductie van voeding of niet reageert tijdens onbedoelde inname van een grote hoeveelheid allergene voedingsmiddel. Door terugkoppeling van de patiënt en door het feit dat reacties op de placebodag van een DBPGVP voorkomen, weet men dat er een kans is op een fout-positieve of fout-negatieve uitkomst. Wat men niet weet is hoe groot die kans is, omdat de uitkomsten van de provocatie niet vergeleken kunnen worden met een nog betrouwbaardere test.

Door het aantal dosisstappen, de begin- en einddosis, de tijdsintervallen en de stopcriteria aan te passen of door te kiezen voor een open of dubbelblinde provocatie kunnen de kansen op fout-positieve en fout-negatieve, ongewenste en onbesliste uitkomsten en ernstige reacties beïnvloed worden. In deze richtlijn wordt besproken hoe de kansen op deze ongewenste uitkomsten en ernstig reageren zo klein mogelijk gemaakt kunnen worden om zo tot een optimale provocatieprocedure te komen.

Hoofdstuk 2: Rol van sensibilisatieonderzoek in de diagnostiek van voedselallergie

Met sensibilisatieonderzoek wordt nagegaan of iemand specifiek IgE (sIgE) heeft tegen een getest allergeen. Dit kan met serologisch onderzoek en met een huidtest. Als de positieve uitkomsten van sensibilisatieonderzoek worden afgezet tegen de uitkomsten van voedselprovocaties, komen hoge

percentages-fout positieve en fout-negatieve uitkomsten voor. Sensibilisatieonderzoek in combinatie met een atypische of negatieve anamnese - dat wil zeggen: de patiënt is bij zijn weten nooit blootgesteld geweest aan het allergene voedingsmiddel of weet zich de symptomen van de reactie niet meer goed te herinneren - kan vanwege de te lage specificiteit en sensitiviteit van de sensibilisatietesten de voedselprovocatie niet vervangen. Alleen met een negatieve huidtest of serologisch onderzoek kan een allergie met voldoende zekerheid worden uitgesloten, tenzij de anamnese zeer verdacht is voor een acute allergie.

Met *component resolved diagnostics* (CRD) kan sIgE tegen bepaalde specifieke allergenen worden aangetoond. Als men weet welke allergenen bij de meeste patiënten verantwoordelijk zijn voor de meest ernstige reacties, zou men met CRD de kans op een positieve provocatie-uitkomst (positief voorspellende waarde: PVW) beter kunnen voorspellen. Tot nu toe lukt het slechts in een enkele studie een PVW van 95% of meer te bereiken en dan alleen nog voor de pinda allergen Ara h2. Daarbij komt dat de gevonden afkapwaarde waarboven de PVW 95% is, per populatie kan verschillen, waardoor deze afkapwaarde niet zonder meer toepasbaar is op de patiënten die men in de eigen kliniek ziet.

Op basis van bovenstaande adviseert de werkgroep om altijd een provocatie te verrichten om een allergie te bevestigen als men niet beschikt over recentelijk gepubliceerde afkapwaarden afkomstig uit de eigen populatie. Naast het vaststellen van een allergie kan een provocatie bovendien een grove schatting geven van de laagste dosis waarop klachten al kunnen optreden en welke klachten men kan verwachten.

Hoofdstuk 3: Indicaties en contra-indicaties

Provocaties zijn geïndiceerd in de volgende situaties: initiële diagnosestelling na acute reacties; evaluatie of de patiënt tolerant is geworden na een eerder vastgestelde allergie; vaststellen van klinische relevantie van sensibilisatie bij ontbreken van een (duidelijke) anamnese (bijv. het voedingsmiddel is nooit gegeten); schatten van de reactiedrempel; educatie van de patiënt betreffende de klachten die kunnen optreden. Contra-indicaties voor provocaties worden gevormd door factoren die geassocieerd zijn met toename van het risico op anafylaxie of op complicaties als gevolg van anafylaxie, die de behandeling van een ernstige reactie tijdens provoceren negatief beïnvloeden of die de interpretatie van de uitkomst van de provocatie bemoeilijken. Absolute contra-indicaties zijn slecht gecontroleerd astma, instabiele angina pectoris, koortsende ziekte en zwangerschap.

Direct bewijs dat in de richtlijn genoemde situaties relatieve contra-indicaties vormen, ontbreekt. Dit komt omdat de patiënten bij wie sprake is van één van de contra-indicaties, op voorhand zijn uitgesloten van deelname aan provocation studies. Omdat het veelal gaat om condities die tijdelijk van aard zijn of om medicatie die zonder al te grote problemen tijdelijk gestaakt of omgezet kan worden, is indirect bewijs echter voldoende om te adviseren om te wachten met provoceren totdat de contra-indicatie niet meer actueel is. De contra-indicaties die in de richtlijn zijn terug te vinden, komen grotendeels overeen met die genoemd zijn in het PRACTALL-rapport uit 2012 (een samenwerkingsverband van Amerikaanse en Europese artsen) en waarna ook verwezen wordt in de EAACI-richtlijn *Food Allergy and Anaphylaxis* uit 2014.

Mocht een contra-indicatie persisteren of kan deze niet ongedaan worden gemaakt en is een provocatie zeer wenselijk, dan wordt geadviseerd te overleggen met of te verwijzen naar een centrum waarbij bij men uitgebreid ervaring heeft met hoogrisicoprovocaties of provocaties onder omstandigheden die de interpretatie kunnen bemoeilijken. Officiële criteria voor 'allergie-expertisecentra' ontbreken, maar de werkgroep is van mening dat deze centra onder leiding moeten staan van een kinderarts(-allergoloog) of (internist-)allergoloog die aantoonbaar geschoold is in de allergologie en ruime ervaring heeft met het indiceren en uitvoeren van provocaties, terwijl in de instelling aanvullende hulp en middelen direct voorhanden moeten zijn om een therapieresistente anafylaxie te kunnen opvangen en waar alle afspraken betreffende de provocatie protocollair zijn vastgelegd.

Hoofdstuk 4: Open versus dubbelblinde provocatie

Provocatie van een voedingsmiddel kan op verschillende manieren plaatsvinden. De provocatie kan verricht worden met het verdachte voedingsmiddel in een zo onbewerkt mogelijke vorm, de zogenaamde open voedselprovocatie (OVP). Een tweede mogelijkheid is de provocatie in tweevoud uit te voeren, waarbij de ene keer een placebo en de andere keer het verdachte voedingsmiddel, gemaskeerd in bijvoorbeeld een drank, koek, reep of pannenkoek, wordt toegediend: de DBPGVP.

Studies laten zien dat op de placebodag van een DBPGVP regelmatig directe als vertraagde subjectieve, late objectieve en zelfs acute zij het meestal milde objectieve symptomen kunnen optreden. Verder blijkt uit onderzoek dat een DBPGVP na een positieve OVP met dezelfde hypoallergeen voedsel, soms negatief uit te vallen. De potentieel negatieve invloed van externe factoren op de uitkomst van de provocatie kan verminderd worden door de provocatie geblindeerd uit te voeren. Bij een DBPGVP wordt de uitkomst van de placebodag met de verumdag vergeleken. De uitkomst van een DBPGVP waarbij alleen op de placebodag klachten optreden of die eindigt op zowel de verum- als de placebodag met vergelijkbare klachten op doses die niet te ver uit elkaar liggen wordt als negatief beoordeeld. Op deze manier is de kans op een fout positieve uitkomst dan ook kleiner bij een DBPGVP dan bij een OVP.

De OVP kan eventueel wel initieel gedaan worden als de kans op een negatieve uitkomst groot wordt geschat, bijvoorbeeld bij sensibilisaties voor noten die verklaard kunnen worden door een kruisallergie, of als follow-up provocatie bij patiënten met een aangetoonde koemelk- of kippeneallergie.

Als een OVP eindigt met subjectieve of mild objectieve klachten, wordt geadviseerd om alsnog een DBPGVP te doen, om de allergie te bevestigen. Geadviseerd wordt altijd een DBPGVP te doen bij patiënten met eczeem, bij een te verwachten late reactie, bij te verwachten subjectieve klachten en als de patiënt angstig is voor een reactie. Men moet zich realiseren dat voor DBPGVP's met diverse voedingsmiddelen nog geen goede receptuur beschikbaar is.

Hoofdstuk 5: Veiligheid provocatie

De kans dat een patiënt een anafylactische reactie krijgt en niet goed reageert op de behandeling van de anafylaxie, eraan overlijdt of blijvende lichamelijke of psychische schade overhoudt, is zeer gering. Deze kans is vermoedelijk laag omdat patiënten met contra-indicaties niet geprovoceerd worden, zeker niet in studieverband, omdat provocaties over het algemeen gedaan worden met recepten en schema's die uitgebreid in de praktijk getest en veilig bevonden zijn en omdat ze verricht worden door ervaren personeel. Afhankelijk van hoe anafylaxie gedefinieerd wordt en bij welke patiëntengroep is geprovoceerd, komt anafylaxie bij maximaal 10% van de provocaties voor. In de Nederlandse praktijk is de ervaring dat dit percentage nog veel lager ligt.

In studies waarbij gekeken is of patiëntenkarakteristieken kunnen worden gevonden die voorspellend zijn voor ernstig reageren, zoals aanwezigheid van astma of de mate van sensibilisatie, zijn geen consistente factoren gevonden. In de praktijk maken artsen toch vaak onderscheid tussen hoogrisico- en laagrisicopatiënten. Op basis van de inschatting van de arts wordt vervolgens beslist of de patiënt in de eigen kliniek geprovoceerd kan worden of naar een meer ervaren centrum moet worden verwezen, of dat aanvullende maatregelen moeten worden getroffen.

Om enige uniformiteit te bereiken, stelt de werkgroep voor om gebruik te maken van de criteria die voorspellend zijn voor een ernstige reactie in het dagelijks leven. Deze criteria zijn afkomstig uit retrospectieve studies met patiënten met een (bijna) fatale anafylaxie. Bij aanwezigheid van 2 of meer van 4 risicofactoren op ernstig reageren, wordt geadviseerd een epinefrine auto-injector voor te schrijven. Hoewel overtuigend wetenschappelijk bewijs ontbreekt, adviseert de werkgroep om deze risicofactoren ook te gebruiken voor de inschatting van de kans op een ernstige reactie tijdens provocatie. Om deze criteria ook te kunnen gebruiken voor dit doel is het criterium 'reactie op een pinda of noot' veranderd in 'provocatie met een pinda of noot'.

Door de werkgroep wordt geadviseerd provocaties met patiënten die 2 of meer van de volgende risicofactoren hebben te beschouwen als hoogrisicoprovocaties: de patiënt 1) is jongvolwassen / adolescent (> 12 jaar); 2) heeft astma of met astmatische klachten gereageerd op het te provoceren voedingsmiddel; 3) heeft eerder gereageerd na inname van kleine sporen van het te provoceren voedingsmiddel of na contact met de huid slijmvliezen of via de luchtwegen; 4) wordt geprovoceerd met een pinda of noot. Het gevolg is dat een provocatie met een pinda of noot als een hoogrisicoprovocatie moet worden beschouwd als er nog één andere risicofactor is. In het geval van een provocatie met een andere allergene voedingsmiddel dan een pinda of noot komt het criterium 'provocatie met pinda of noot' te vervallen en een dergelijke provocatie wordt pas beschouwd als hoogrisicoprovocatie als er nog twee van de overige drie andere risicofactoren aanwezig zijn. Provocaties met fruit worden als laagrisicoprovocaties beschouwd ook als er meer dan 2 risicofactoren zijn. Tenslotte worden provocaties met voedingsmiddelen waarop de patiënt eerder ernstig heeft gereageerd altijd als hoogrisicoprovocaties beschouwd ook als het fruit betrof, zelfs als er geen andere risicofactoren zijn.

Omdat een anafylactische reactie op voorhand nooit kan worden uitgesloten, moet elke setting waarin provocaties plaatsvinden, zijn ingericht op de opvang en behandeling van anafylaxie en moet het begeleidend personeel getraind zijn in het herkennen en behandelen van anafylaxie. Wanneer op basis van de genoemde criteria sprake is van een hoogrisicoprovocatie, wordt geadviseerd te overleggen met of verwijzen naar een 'allergie-expertisecentrum'.

Hoofdstuk 6: Receptuur en logistiek

Om te waarborgen dat een allergeen adequaat gemaskeerd is, moeten recepten voor dubbelblinde provocaties bij voorkeur gevalideerd zijn. Deze validering is een bewerkelijke procedure. Voor de meeste gepubliceerde recepten is die niet uitgevoerd, maar voor een aantal wel.

Alle in de richtlijn geadviseerde recepten voldoen aan minimale eisen: de receptuur is gevalideerd op blindering, de testvoeding moet acceptabel zijn van smaak, geur en consistentie, er moet voldoende allergeen in een acceptabel volume aanwezig zijn, de testvoeding mag geen andere veelvoorkomende allergenen bevatten en de testvoeding moet zo min mogelijk ingrediënten bevatten.

Voor een aantal van de meest voorkomende allergenen (koemelk, kippenei, soja, hazelnoot, pinda, tarwe) zijn gevalideerde recepten voor DBPGVP beschikbaar. Voor andere allergenen, zoals andere noten, vis, schaaldieren, andere peulvruchten, pitten en zaden niet. Met deze allergenen kunnen alleen OVP's worden uitgevoerd. Open provocaties doet men het liefst met het voedingsmiddel in een zo puur (onbewerkt) mogelijke vorm.

Hoofdstuk 7: Provocatieschema

Het optimale provocatieschema telt een aantal stappen en tijdsintervallen die maken dat de provocatie nog uitvoerbaar is in een dagdeel, zonder dat het risico op een anafylaxie hoog is en zonder dat er een kans ontstaat op een ernstig acute reactie thuis na een negatieve uitkomst.

Theoretisch is de kans op een anafylactische reactie groter naarmate het relatieve dosisverschil tussen twee opeenvolgende stappen groter is en als de tijdsintervallen kort zijn, waardoor er het risico bestaat op een reactie op een cumulatieve dosis. De provocatieschema's die veel gebruikt worden, hebben een semilogaritmische opbouw en tellen 6 tot 8 stappen. Met deze schema's is veel ervaring opgedaan en ze blijken in de praktijk veilig. Of met deze schema's de kans op een ernstige reactie thuis na een negatieve provocatie ook minimaal is, is niet voldoende onderzocht.

Bijkomend voordeel van deze schema's is dat wanneer de hoeveelheid allergeen wordt uitgedrukt in allergeen eiwit, men per stap voor elk allergeen een zelfde hoeveelheid allergeen eiwit kan adviseren. De geadviseerde dosisreeks allergeen eiwit ziet er dan voor de meest voorkomende allergenen (melk, ei, pinda en noten) als

volgt uit: 3 – 10 – 30 – 100 – 300 -1000 – 3000 mg allergeen eiwit. Omdat fruit en groente een lager en vlees en vis juist een hoger eiwitgehalte hebben, is dit schema niet goed bruikbaar voor provocaties met deze voedingsmiddelen en wordt een aangepast schema gebruikt, waarbij de volgende dosis ook telkens driemaal zo hoog is. Het voorgestelde tijdsinterval is een halfuur. In de richtlijn zijn voor de meest gebruikte recepturen een doseerschema opgenomen.

Niet altijd lukt het om bij een DBPGVP te eindigen met een voor de leeftijd adequate portie, en zelfs als dat wel lukt, zijn gevallen beschreven dat ondanks een negatieve provocatie in het ziekenhuis, tijdens de thuisintroductie weer acute klachten optraden. Om de kans op een ernstige reactie thuis na een negatieve provocatie te minimaliseren, wordt geadviseerd om na een negatieve hoogrisicoprovocatie nog een klinische introductie te doen in 2 tot 3 stappen, waarbij geëindigd wordt met een dosis die hoger is dan de laatste stap van de DBPGVP.

Hoofdstuk 8: Stopcriteria en beoordeling

Theoretisch is de kans op een fout-positieve uitkomst hoger naarmate men bij mildere, vooral subjectieve, klachten de provocatie stopt en, de kans op ernstiger reacties hoger naarmate men bij ernstiger klachten de provocatie stopt. In de literatuur is hier onvoldoende over bekend. Wel weet men uit onderzoek en uit de praktijk dat provocaties waarbij tijdig gestopt wordt bij objectieve klachten, veilig zijn en worden door sommigen gezien als het meest betrouwbaar. Om die reden adviseert de werkgroep dan ook pas te stoppen als bepaalde objectieve klachten optreden. Te overwegen valt om ook de provocatie te stoppen wanneer tegelijk meerdere subjectieve klachten optreden die progressief zijn of persisteren op ten minste 3 achtereenvolgende stappen. De ervaring is dat deze stopcriteria in de praktijk ook goed te hanteren zijn bij kinderen.

In 2012 bracht de PRACTALL-werkgroep een rapport uit met een voorstel voor stopcriteria. De potentiële klachten zijn onderverdeeld in verschillende orgaansystemen, zoals huid en maagdarmsstelsel, en krijgen een gradatie van 0 (afwezig) tot 3 (ernstig). Tevens worden de klachten groen, oranje en rood lettertype weergegeven. Als een allergisch symptoom in groen is weergegeven dan geeft dat aan dat dit symptoom niet voldoende is om de provocatie positief te noemen en is het advies om zonder dosisaanpassing door te gaan met de provocatie. De aanwezigheid van twee of meer groene persisterende of progressieve symptomen of bepaalde oranje symptomen betekent dat er mogelijk sprake is van een allergische reactie. Het optreden van een of meerdere rode symptomen betekent dat er zeer waarschijnlijk sprake is van een allergische reactie en is een reden is om de provocatie te stoppen. Voordeel van dit systeem is dat het de arts de ruimte geeft om te beslissen of bij bepaalde klachten gestopt moet worden, het tijdsinterval verlengd moet worden of dat er nog doorgegaan kan worden. Deze PRACTALL-lijst is door de werkgroep in het Nederlands vertaald en wordt uitgedragen om de uniformiteit in Nederland te bevorderen.

Hoofdstuk 9: Beleid na provocatie

Een provocatie kan pas als geslaagd worden beschouwd als er een succesvol vervolgbeleid is. In geval van een negatieve provocatie houdt dit in dat de patiënt het allergeen thuis introduceert. In geval van een positieve provocatie houdt dit in dat de patiënt weet hoe het voedingsmiddel te vermijden in het dagelijkse leven, ondanks de eliminatie van dit voedingsmiddel een volwaardig dieet heeft en een ernstige reactie na een onbedoelde inname kan herkennen en behandelen met behulp van medicatie.

Uit 5 studies waarbij patiënten geënquêteerd werden na de provocatie, kwam naar voren dat tot een derde van de patiënten na een negatieve provocatie het geteste voedingsmiddel niet had geïntroduceerd. Uit een eigen enquête voorafgaande aan de provocatie bleek dat 9% de uitkomst niet duidelijk vond en dat 37% behoefte had aan betere begeleiding. De werkgroep adviseert om de patiënt het voedingsmiddel met een duidelijke schriftelijke instructie, bijvoorbeeld een thuisintroductieschema, te laten introduceren. In een thuisintroductieschema wordt van dag tot dag aangegeven hoeveel voedingsmiddel en in welke vorm de patiënt het kan gebruiken, waarbij afgesproken moet worden met wie de patiënt contact kan opnemen als de

introductie niet lukt. Voorbeelden van thuisintroductieschema's zijn in de richtlijn bijgevoegd. Ook wordt geadviseerd om na een aantal maanden na te gaan of de introductie blijvend is gelukt en om bij falen ervan aanvullende ondersteuning te bieden.

Bij een positieve provocatie wordt geadviseerd om de patiënt te instrueren hoe hij het betreffende voedingsmiddel het best kan vermijden, wordt zo nodig het gebruik van supplementen geadviseerd en wordt besproken hoe de patiënt moet handelen in het geval van een acute reactie na een onbedoelde inname. Bewijs of bovengenoemde adviezen leiden tot een aantoonbaar betere beleid na provocatie ontbreekt; de adviezen berusten dan ook op overeenstemming in de werkgroep en komen overeen met adviezen in andere richtlijnen.

Als het gaat om voedsel dat lastig te vermijden is of waarbij als gevolg van het vermijden tekorten dreigen te ontstaan in de voeding, kan een in allergie geschoolde diëtist belangrijke extra ondersteuning bieden. De diëtist heeft specifieke kennis van hoe etiketten het best geïnterpreteerd kunnen worden als het gaat om de mogelijke aanwezigheid van sporen van allergenen en kan op basis van de dagelijkse inname van voedsel uitrekenen of er tekorten dreigen aan mineralen, vitamines, vezels of calorieën. Tevens kunnen diëtisten de patiënt en de familie ondersteunen bij het leren omgaan met de allergie.

Hoofdstuk 10: Instructies en adviezen

In dit hoofdstuk worden adviezen gegeven over instructies die aan de patiënt gegeven kunnen worden en praktische adviezen over de uitvoering van de provocatie. Direct bewijs voor de adviezen ontbreekt en de adviezen geven de mening van de werkgroep weer.

De werkgroep vindt het belangrijk dat afgesproken is dat een ervaren arts op de provocatiedag verantwoordelijk is voor de beslissing of de provocatie kan doorgaan of gestopt moet worden en voor de behandeling bij klachten. De hoofdverantwoordelijke moet bij provocaties met kinderen een kinderarts(-allergoloog) zijn en bij volwassenen een (internist-)allergoloog, dermatoloog of andere ervaren specialist. Gedurende de provocatie moet altijd toezicht gehouden worden op de patiënt door een arts, verpleegkundige of doktersassistent die een allergische reactie kan herkennen, bij klachten onmiddellijk met een arts kan overleggen en zo nodig zelf behandeling kan starten.

Een licht ontbijt voorafgaande aan de provocatie is toegestaan. Water en thee mogen genomen worden tijdens de provocatie, licht verteerbaar voedsel en ander drinken alleen als langdurig niets eten leidt tot andere klachten of symptomen en alleen na toestemming van de arts.

In de praktijk blijkt er geen uniformiteit te bestaan over in de observatietijden na de laatste stap van de provocatie. Om deze uniformiteit te bevorderen en aan te sluiten bij de Europese richtlijn *Food allergy and anaphylaxis* uit 2014, wordt geadviseerd de volgende observatietijden aan te houden: twee uur als er geen reactie is, bij een milde reactie ten minste nog 2 uur nadat de klachten nagenoeg over zijn en bij een ernstige reactie ten minste nog 4 uur nadat de klachten nagenoeg verdwenen zijn, terwijl bij een ernstige reactie waarbij meer dan één keer epinefrine is toegediend of de ernstige klachten langdurig aanhouden, geadviseerd wordt om de patiënt op te nemen. In afwijking van de Europese richtlijn uit 2013 is hier voor een variabele observatietijd gekozen, afhankelijk van het aanhouden van de klachten, gebaseerd op de ervaring dat aanvankelijk milde klachten of ernstige klachten die na een behandeling afnemen, soms alsnog weer toenemen, waarbij ernstige reacties niet uitgesloten zijn.

Samenvatting van de aanbevelingen

Plaatsbepaling van sensibilisatietests bij de diagnostiek van voedselallergie

Vragen

- Wat is de negatieve voorspellende waarde van het sensibilisatieonderzoek (huidpriktest of serologische bepaling van sIgE) voor de uitkomst van de provocatie?
- Wat is de positief voorspellende waarde van het sensibilisatieonderzoek (huidpriktest of serologische bepaling van sIgE) voor de uitkomst van de provocatie?
- Wat is de positief voorspellende waarde van de specifieke-IgE-bepaling tegen componenten van pinda en hazelnoot voor de uitkomst van de provocatie?
- Wat is de positief voorspellende waarde van predictiemodellen voor de uitkomst van de provocatie?

Gedocumenteerde reactie en positieve sensibilisatietest

Aanbeveling 1

Het valt te overwegen om van een provocatie af te zien bij patiënten die gereageerd hebben met acute matige tot ernstige objectieve klachten op één allergeen, als de aard van de klachten past bij de te verwachten reactie op dit allergeen en als de reactie minder dan één jaar geleden plaats vond.

Rationale

Naarmate de klachten milder waren neemt de kans dat die klachten het gevolg zijn van een allergische reactie af en naarmate er vaker op het zelfde allergeen is gereageerd neemt die kans toe. Bij een eenmalige acute reactie met ernstige objectieve klachten of bij meerdere acute reacties met matige objectieve klachten op een allergeen valt daarom te overwegen om van een provocatie af te zien. Bij een eenmalige reactie met matig ernstige objectieve klachten wordt aanbevolen een provocatie te doen.

Hier is gekozen voor een zwakke aanbeveling omdat zelfs wanneer een patiënt recent reageerde met ernstige objectieve klachten op een voedingsmiddel en gesensibiliseerd blijkt voor dit verdachte voedingsmiddel, er toch nog een kleine kans is dat de patiënt niet allergisch is wanneer een dubbelblinde provocatietest gedaan zou zijn. De reden van provoceren kan in een dergelijke situatie dan ook een diagnostische reden zijn. De werkgroep vindt het echter gezien de kleine kans hierop toch acceptabel dat in een dergelijke situatie de diagnose allergie wordt gesteld zonder dat een provocatie is verricht.

Naast een diagnostische reden kunnen provocaties bij patiënten waarbij weinig twijfel is over de diagnose allergie ook om andere redenen gedaan worden bijvoorbeeld om de drempelwaarde te bepalen of om patiënten te laten ervaren met welke klachten zij kunnen reageren of om aan te tonen wat het effect is van een de behandeling van de reactie.

Als de aard van de klachten anders zijn dan de klachten die te verwachten zijn na inname van een bepaald allergeen, bijvoorbeeld urticaria of anafylaxie na inname van een appel, dan wordt altijd een provocatie aanbevolen.

Wanneer een patiënt gereageerd heeft op een maaltijd die meerdere potentiële allergenen bevat, dan kan sensibilisatieonderzoek helpen bij het identificeren van verdachte allergenen en zo de volgorde van de provocatie helpen bepalen.

Wanneer de reactie langer dan een jaar geleden plaatsvond dan kan een provocatie gedaan worden om na te gaan of de patiënt tolerant is geworden. Vooral jonge kinderen met een melk en/of ei allergie kunnen een jaar later volgend op een reactie al tolerant zijn geworden. Daarbij komt dat informatie over een reactie die een patiënt verteld en niet gedocumenteerd is ten tijde van de reactie, minder betrouwbaar is naarmate de reactie langer geleden heeft plaats gevonden. Reacties die langer dan een jaar geleden hebben plaats gevonden zijn daarom niet meer bewijzend voor een actuele allergie.

Aanbeveling 2

Aanbevolen wordt provocaties te doen bij patiënten die reageerden na inname van een allergeen waarvoor zij gesensibiliseerd zijn, als zij reageerden met subjectieve, milde objectieve, late klachten of klachten waarbij de aard van deze klachten niet passen bij de te verwachten reactie op dit allergeen.

Rationale

Als de patiënt met milde objectieve klachten reageerde, alleen met subjectieve klachten, met andere dan te verwachte klachten, dan is de kans dat die klachten niet het gevolg zijn van een allergische reactie groot. Daarom wordt aanbevolen bij dergelijke minder overtuigende reacties altijd een provocatie te doen.

De anamnese is wel betrouwbaar als een patiënt orale allergie klachten krijgt na inname van onbewerkt steen- of pitfruit, ook al gaat het hier om subjectieve klachten. Een provocatie hoeft bij een dergelijke anamnese niet gedaan te worden. Bij orale allergie klachten na inname van een geringe hoeveelheid noten is provocatie wel aan te bevelen, omdat na inname van een grotere hoeveelheid noten in tegenstelling tot fruit er wel een kans op een anafylactische reactie is, en orale allergie klachten de eerste symptomen van een ernstige reactie kunnen zijn. Als een patiënt regelmatig met alleen lokale klachten heeft gereageerd op grotere hoeveelheden noten, dan staat ook voldoende vast dat het om een kruisallergie gaat.

Aanbeveling 3

Aanbevolen wordt geen provocaties te doen bij patiënten die allergenen korte tijd vermijden waarvoor zij gesensibiliseerd zijn, en die zij voorheen vaker hebben ingenomen zonder dat dit ooit resulteerde in een acute reactie met objectieve klachten. In deze gevallen kan herintroductie in de thuissituatie plaatsvinden. Op basis van consensus verstaat de werkgroep onder een korte eliminatie tijd een periode van drie maanden bij kinderen jonger dan vier jaar en één jaar bij kinderen ouder dan vier jaar en volwassenen.

Rationale

Als een patiënt recentelijk nog bepaalde allergenen innam en nog nooit met acute voor allergie verdachte klachten heeft gereageerd op deze allergenen dan wordt sensibilisatieonderzoek afgeraden. In de praktijk wordt vaak toch uitgebreid screenend sensibilisatieonderzoek gedaan. Worden dan sensibilisaties gevonden dan wordt soms ten onrechte geadviseerd de allergenen te vermijden waarop de patiënt positief testte omdat deze allergenen als (mede) veroorzaker worden gezien van eczeem of urticaria of omdat men bang is dat de patiënt bij blijvende inname de kans loopt op een ernstige reactie in de toekomst.

Het advies is om bij patiënten met eczeem of urticaria en een verdenking dat bepaalde allergenen op basis van een goede anamnese huidklachten uitlokken, de verdachte allergenen te elimineren en tijdens de eliminatieperiode na te gaan of de urticaria of het eczeem verbetert. Als er geen duidelijke verbetering optreedt, is een relatie zeer onwaarschijnlijk en kunnen de allergenen geherintroduceerd worden. Als er wel verbetering wordt waargenomen, wordt nog een dubbelblinde provocatie geadviseerd om uit te maken of de verbetering niet het gevolg is van een placebo-effect of van het spontane beloop. Als het gaat om aandoeningen als coeliakie of eosinofiele oesofagitis dan is de dubbelblinde provocatie niet de gouden standaard. Voor deze aandoeningen zijn andere specifieke tests beschikbaar.

Er zijn aanwijzingen dat patiënten die om andere redenen dan een IgE-gemedieerde reactie koemelk een langere periode vermijden, een verhoogd risico hebben op een acute reactie bij herintroductie (47). Recentelijk is aangetoond dat kinderen uit Groot-Brittannië onder de leeftijd van één jaar met fors eczeem of kippenei allergie, een hoge kans hebben op pinda-allergie wanneer de introductie van pinda wordt uitgesteld met één jaar. De kans was het grootst bij kinderen die licht gesensibiliseerd waren, maar geen pinda-allergie hadden (provocatie met pinda negatief) (38).

Samenvattend zijn er aanwijzingen dat uitstel van introductie bij heel jonge kinderen onder de één jaar met een verhoogd risico op pinda allergie en volwassenen met een koemelk allergie de kans vergroot op een allergische reactie tijdens (her)introductie op het allergeen wat zij langere tijd vermeden. Of dit ook geldt voor andere allergenen en voor patiënten zonder verhoogd risico op ontwikkelen van een voedselallergie, is nog

niet bekend. Op basis van dit beperkte onderzoek en verkregen consensus adviseert de werkgroep provocaties te doen na een langere eliminatie periode met allergenen waarvoor een sensibilisatie is aangetoond.

Hoewel direct wetenschappelijke bewijs ontbreekt na welke eliminatie duur de kans op een nieuw ontstane allergie sterk toeneemt, adviseert de werkgroep op basis van consensus bij kinderen jonger dan vier jaar een kortere eliminatie tijd aan te houden dan bij oudere kinderen en volwassenen. De reden hier voor is dat jonge kinderen nog in de fase verkeren waarin zij binnen korte tijd nieuwe voedselallergieën kunnen ontwikkelen.

Ontbreken gedocumenteerde reactie en positieve sensibilisatietest

Aanbeveling 4

Het valt te overwegen om bij patiënten met een verhoogde kans op voedselallergie sensibilisatieonderzoek te doen met allergenen die nog niet zijn geïntroduceerd of die langdurig zijn geëlimineerd en die frequent verantwoordelijk zijn voor ernstige allergische reacties.

Patiënten met een verhoogd risico op een allergie voor een bepaald allergeen zijn patiënten die al bewezen allergisch zijn voor een ander voedselallergeen of fors eczeem of eerstegraadsfamilieleden met voedselallergie hebben.

Rationale

Kinderen die al een voedselallergie, eczeem of eerstegraads familieleden met een ernstige voedselallergie hebben, hebben vaker (nog) een voedsel allergie of ontwikkelen vaker een allergie voor allergenen die zij gedurende langere tijd elimineren. Het valt daarom te overwegen bij deze kinderen sensibilisatieonderzoek te doen met allergenen die op de kinderleeftijd het meest frequent ernstige reacties veroorzaken, zoals melk, ei, soja, pinda en hazelnoot. Bij een positieve sensibilisatietest wordt aanbevolen vervolgens een provocatie te doen om de klinische relevantie vast te stellen. Bij een negatieve sensibilisatietest kan thuisintroductie plaatsvinden.

Op basis van consensus verstaat de werkgroep ook hier onder een korte eliminatie tijd een periode korter dan drie maanden bij kinderen jonger dan vier jaar en bij oudere kinderen en volwassenen korter dan één jaar.

Aanbeveling 5

Aanbevolen wordt om de gepubliceerde afkapwaarden van Ara h2 en Cor 9/14 met een positief voorspellende waarde (PVW) van 95% of hoger niet op de eigen populatie toe te passen om een allergie te bevestigen, tenzij deze afkapwaarden afkomstig zijn uit de populatie die de arts zelf ziet in zijn eigen praktijk of centrum.

Rationale

Met CRD voor hazelnoot of pinda kan soms in specifieke populaties een PVW van 100% bereikt worden. De werkgroep vindt echter dat op dit moment nog te weinig afkapwaarden betreffende pinda- en hazelnootcomponenten zijn gepubliceerd en dat de gepubliceerde afkapwaarden een te grote variatie vertonen om gebruikt te kunnen worden voor individuele patiënten. Een afkapwaarde die in een bepaalde studiepopulatie een PVW > 95% heeft, heeft een andere PVW in de populatie van een individuele arts; deze kan hoger zijn, maar ook lager. De werkgroep vindt dan ook dat diagnostische provocaties geïndiceerd blijven, ook bij hoge waarden voor Ara h 2 of Cor a 9 of 14, ter bevestiging van pinda- of hazelnootallergie bij individuele patiënten.

CRD voor pinda en hazelnoot kan wel gebruikt worden om bij een patiënt met meerdere allergieën of bij wie meerdere provocaties zijn geïndiceerd, te beslissen welke volgorde van provocaties het meest in het belang van de patiënt is. Het besluit om CRD te gebruiken voor prioritering kan per patiënt en per situatie anders uitvallen. Geadviseerd wordt om bij patiënten met een sIgE-uitslag boven een afkapwaarde met een PVW van

95% of hoger tegen een pinda- of hazelnootcomponent die geassocieerd is met ernstige reacties, de voor- en nadelen van een provocatie tegen elkaar af te wegen en daar gezamenlijk een besluit over te nemen.

Gedocumenteerde reactie en negatieve sensibilisatietest

Aanbeveling 6

Aanbevolen wordt provocaties te doen met een allergeen waarvoor de patiënt niet gesensibiliseerd is, als hij na inname van dit allergeen gereageerd heeft met acute objectieve klachten.

Rationale

Sensibilisatietests kunnen fout-negatief uitvallen wanneer het allergeen ontbreekt of verminderd aanwezig is in de voor sIgE en SPT gebruikte extracten. Dit is bijvoorbeeld het geval bij soja-allergie, waarbij het verantwoordelijk allergeen Gly m 4 verminderd aanwezig is in de ImmunoCAP en vaak ontbreekt in het extract van sojaboon of sojameel (48, 49).

De kinderartsen van de werkgroep hebben ervaringen met acute reacties op koemelk zonder aangetoonde sensibilisatie en in een paar artikelen is bericht over kinderen met veronderstelde niet-IgE-gemedieerde acute reacties na koemelkinname (46, 50, 51).

In ten minste twee ziekenhuizen is de ervaring dat de SPT met walnoot vaak fout-negatieve resultaat oplevert als serologisch onderzoek en provocatie positief zijn (geen publicatie beschikbaar).

Indicaties en contra-indicaties voor provocaties

Vraag

- Wat zijn absolute en relatieve contra-indicaties voor het doen van provocaties, en waarom?

Absolute contra-indicaties

Aanbeveling 7

Aanbevolen wordt om bij patiënten met absolute contra-indicatie geen provocaties te doen, maar af te wachten totdat, of maatregelen te treffen zodat de contra-indicatie niet meer actueel is.

Rationale

De absolute contra-indicaties staan genoemd onder punt 3.4, *expert opinion*.

Voor veel contra-indicaties geldt dat zij tijdelijk van aard zijn. Medicatie die kan interfereren met de uitkomst van de provocatie of met de behandeling van een reactie tijdens de provocatie, kan vaak worden gestaakt of vervangen worden voor een alternatief. Omdat gestreefd wordt naar optimale risicobeperking en provocatie een electieve procedure is, wordt aanbevolen provocaties pas te verrichten als een absolute contra-indicatie niet meer actueel is.

Relatieve contra-indicaties

Aanbeveling 8

Aanbevolen wordt om over patiënten met een relatieve contra-indicatie en patiënten die een verhoogde kans hebben op ernstig reageren tijdens provocatie, te overleggen met, of te verwijzen naar een allergie-expertisecentrum.

Rationale

Wat wordt verstaan onder een allergie-expertisecentrum en wanneer sprake is van een relatieve contra-indicatie, is besproken onder punt 3.4, *expert opinion*. Wanneer de kans op ernstig reageren verhoogd is, wordt besproken in hoofdstuk 4.

Voorop staat dat de kans op ernstig reageren tijdens de provocatie en de kans op een onbesliste uitkomst zo klein mogelijk moet worden gemaakt. Met een allergie-expertisecentrum kan besproken worden hoe hard de indicatie is, en bij een harde indicatie hoe de provocatie het best uitgevoerd kan worden, in welke setting en in welk ziekenhuis. Allergie-expertisecentra kunnen met omliggende centra afspraken maken over welke provocaties in het expertisecentrum plaats moeten vinden en voor welke provocatie in een ander centrum verantwoord is.

In geval van persisterende relatieve contra-indicaties moet altijd de individuele afweging gemaakt worden tussen het risico op een potentieel ernstige reactie en het voordeel van zekerheid over het bestaan van de voedselallergie. Zeker bij aanwezigheid van meerdere contra-indicaties moet deze afweging altijd in samenspraak met de patiënt worden gemaakt (gedeelde besluitvorming).

Aanbeveling 9

In situaties waarbij de patiënt een medicijn gebruikt dat de kans op ernstiger reageren kan vergroten, dat een adequate behandeling van anafylaxie kan belemmeren of dat de interpretatie van de uitkomst kan bemoeilijken, wordt – in overleg met de arts die het medicijn heeft voorgeschreven – aanbevolen het medicijn tijdelijk te staken of te vervangen door een alternatief.

Rationale

Geadviseerd wordt de reguliere medicatie die de patiënt gebruikt wel door te gebruiken in die dosering waarmee de onderliggende ziektebeelden stabiel zijn. Het is bijvoorbeeld niet wenselijk dat inhalatie medicatie vanwege een eventueel potentieel nadelige effect op interpretatie van de uitkomst van de provocatie wordt afgebouwd maar alleen als het astma ook onder controle is met een lagere doses of frequentie van de inhalatie medicatie.

Geadviseerd wordt wel antihistaminica voor de duur van ten minste 72 uur te staken omdat die huidreacties kunnen onderdrukken en daarmee milde allergische reacties of de beginnende klachten van een ernstige reactie kunnen maskeren.

Aanbeveling 10

Uitstel van de provocatie moet overwogen worden als in de voorafgaande veertien dagen systemische steroïden zijn gebruikt, vanwege het risico op rebound van de aandoening waarvoor de steroïden zijn voorgeschreven.

Rationale

Er zijn beperkte (retrospectieve) data aanwezig die aangevuld met andere richtlijnen en klinische expertise, de basis vormen voor de adviezen ten aanzien van absolute en relatieve contra-indicaties.

De patiënten maken een individuele afweging betreffende de maatregelen die zij moeten nemen bij een niet bevestigde allergie, gebaseerd op de effecten op kwaliteit van leven en de verwachte risico's. Deze moeten dus in het gesprek met de patiënt aan de orde komen (gedeelde besluitvorming).

Keuze tussen open en dubbelblinde provocatie

Vragen

- Hoe vaak komen fout-positieve en ongewenste provocatie-uitkomsten voor en kunnen deze kansen vooraf worden geschat?
- Kan de kans op een overtuigend positieve uitkomst of negatieve uitkomst vooraf worden geschat?

Aanbeveling 11

Aanbevolen wordt om voor een dubbelblinde provocatie te kiezen wanneer er een redelijke kans is op een positieve of onbesliste uitkomst.

Rationale

Omdat de kans op een onbesliste uitkomst en fout positieve uitkomst bij een DBPGVP kleiner is dan bij een OVP, heeft de dubbelblinde provocatie, de voorkeur boven de open provocatie. Bij een hoge kans op een onbesliste uitkomst is het advies altijd te kiezen voor een dubbelblinde provocatie. Situaties met een verhoogde kans op een onbesliste uitkomst zijn:

- wanneer anamnestic de te verwachten klachten subjectief of niet overtuigend objectief zijn;
- wanneer de patiënt pre-existent eczeem heeft;
- wanneer de klachten later dan 2 uur na inname optraden;
- wanneer de patiënt angst heeft voor een reactie.

Er wordt vaak aangenomen dat de kans op een fout positieve uitkomst bij kinderen jonger dan 3 jaar een stuk kleiner is, omdat jonge kinderen zich nog niet bewust zijn van wat ze eten en subjectieve klachten minder gerapporteerd worden. Echter er is geen bewijs dat fout-positieve reacties vaker optreden bij kinderen jonger dan 3 jaar; integendeel één studie laat zien dat fout positieve uitkomsten zelfs iets vaker voorkwamen bij jonge kinderen. Er wordt dan ook niet geadviseerd op basis van de leeftijd de keuze tussen een OVP en een DBPGVP te maken. Figuur 4.1 geeft een beslisschema voor de keuze tussen OVP en DBPGVP.

Aanbeveling 12

Te overwegen valt om voor een open provocatie te kiezen indien de kans op een negatieve uitkomst hoog wordt geschat.

Rationale

Door bij een grotere kans op een negatieve uitkomst initieel te kiezen voor een OVP, kan een aantal duurdere en arbeidsintensievere DBPGVP's voorkomen worden. Een negatieve OVP sluit een allergie voldoende uit. Als een OVP eindigt met milde klachten wordt geadviseerd om op de OVP nog een DBPGVP te laten volgen. Besparing van tijd en kosten wordt echter alleen bereikt als slechts in een laag percentage DBPGVP-vervolgtesten nodig zijn. Om die reden wordt aanbevolen bij een redelijke kans op een positieve of onbesliste uitkomst te kiezen voor een dubbelblinde provocatie.

Situaties met een grote kans op een negatieve uitkomst zijn:

- Als de patiënt op inname van een allergeen reageerde, maar niet gesensibiliseerd is voor dat allergeen. Provocaties met tarwe en koemelk dienen bij voorkeur altijd dubbelblind getest te worden, omdat patiënten aan deze allergenen vaak klachten toeschrijven als het opvlammen van eczeem en buikpijn. Deze klachten zijn niet typisch voor een allergische reactie. Bovendien is de ervaring dat huidtesten met soja en walnoot fout-negatief kunnen zijn (zie hoofdstuk 2); daarom verdienen dubbelblinde provocaties ook de voorkeur bij een anamnese verdacht voor walnoot- of soja-allergie;
- Als de patiënt nooit een hazelnoot, amandel of pinda heeft gegeten, gesensibiliseerd is voor een van deze allergenen en de sensibilisatie verklaard kan worden door kruissensibilisatie.

Open provocaties zijn ook geschikt voor de follow up van een koemelk of kippenei allergie nadat initieel een dubbelblinde provocatie is gedaan. Alleen een negatieve uitkomst van de provocatie is dan relevant.

Aanbeveling 13

Aanbevolen wordt om de diagnose voedselallergie niet te stellen op basis van een open provocatie die eindigde met subjectieve, milde objectieve, late klachten of klachten waarbij de aard van deze klachten niet passen bij de te verwachten reactie op dit allergeen. In dat geval wordt geadviseerd een dubbelblinde provocatie te laten volgen ter bevestiging van de uitkomst van de open provocatie.

Rationale

Omdat aangetoond is dat subjectieve klachten en milde objectieve klachten frequent optreden op een placebo dosis wordt aangeraden nog een DBPGVP te laten volgen op een OVP eindigend met dergelijke klachten (zie figuur 4.1).

Kans op ernstig reageren en minimale eisen gesteld aan provocatiesetting en personeel

Vragen

- Hoe groot is de kans op een anafylaxie tijdens provocatie?
- Kunnen we de kans op anafylaxie van te voren schatten en daarmee onderscheid maken tussen hoogrisico- en laagrisicoprovocaties?
- Moeten er andere kwalificaties aan het personeel of de setting gesteld worden als hoogrisicoprovocaties verricht worden?

Kans op ernstige reactie minimaliseren

Aanbeveling 14

Aanbevolen wordt gebruik te maken van gevalideerde recepten, in de praktijk geteste provocatieschema's en stopcriteria om de kans op een ernstige allergische reactie te verkleinen.

Rationale

De kans op overlijden of blijvende schade als gevolg van een ernstige reactie tijdens provocatie is zeer gering. De werkgroep denkt dat dit vooral zo is omdat gebruik gemaakt wordt van provocatiemateriaal, schema's en stopcriteria die in de dagelijkse praktijk uitgebreid getest zijn op veiligheid. Om de kans op ernstige reacties zo laag mogelijk te houden, adviseert de werkgroep dan ook om deze in de praktijk geteste provocatieprocedures te blijven volgen.

Hoogrisicoprovocaties

Aanbeveling 15

Te overwegen valt om de criteria voor het voorschrijven van een adrenaline auto-injector te gebruiken om te bepalen of er sprake is van een hoogrisicoprovocatie. Provocaties bij patiënten die twee of meer criteria hebben, worden geclassificeerd als hoogrisicoprovocaties.

Geadviseerd wordt om over patiënten met twee of meer risicofactoren en een indicatie voor een voedselprovocatie te overleggen met, of deze te verwijzen naar een allergie-expertisecentrum.

Door de werkgroep wordt geadviseerd provocaties met patiënten die 2 of meer van de volgende risicofactoren hebben te beschouwen als hoogrisicoprovocaties:

De patiënt

1. is jongvolwassen / adolescent (> 12 jaar);
2. heeft astma of met astmatische klachten gereageerd op het te provoceren voedingsmiddel;
3. heeft eerder gereageerd na inname van kleine sporen van het te provoceren voedingsmiddel of na contact met de huid slijmvliezen of via de luchtwegen*;
4. wordt geprovoceerd met een pinda of noot**.

* Provocaties met patiënten met zeer ernstig of onderbehandeld of slecht behandeld astma wordt door sommige autoriteiten gezien als hoogrisicoprovocaties onafhankelijk van het te testen allergeen (21).

** Het is aan het expertisecentrum om met CRD te bepalen of dit criterium van toepassing is.

Rationale

De risicofactoren voor ernstig reageren (19) zijn afkomstig uit studies van patiënten die ernstig reageerden in het dagelijks leven. Op basis van deze risicofactoren zijn criteria voorgesteld voor het wel of niet voorschrijven van een epinefrine auto-injector. Hoewel niet gevalideerd voor de schatting van de kans op ernstig reageren

tijdens provocaties, valt te overwegen deze criteria toch voor dit doel te gebruiken omdat het ook de ervaring is van individuele werkgroepleden uit de praktijk dat patiënten die ernstig reageren tijdens provocaties, vaak ook 2 of meer van deze risicofactoren hadden. Hier is wel voor een zwakke aanbeveling gekozen omdat het wetenschappelijke bewijs ontbreekt. Om deze criteria ook te kunnen gebruiken voor dit doel is het criterium 'reactie op een pinda of noot' veranderd in 'provocatie met een pinda of noot'.

Het gevolg van deze aanbeveling is dat een provocatie met een pinda of noot als een hoogrisicoprovocatie moet worden beschouwd als er nog één andere risicofactor is. In het geval van een provocatie met een andere allergene voedingsmiddel dan een pinda of noot komt het criterium 'provocatie met pinda of noot' te vervallen en een dergelijke provocatie wordt pas beschouwd als hoogrisicoprovocatie als er nog twee van de overige drie andere risicofactoren aanwezig zijn. Provocaties met fruit worden als laagrisicoprovocaties beschouwd ook als er meer dan 2 risicofactoren zijn. Tenslotte worden provocaties met voedingsmiddelen waarop de patiënt eerder ernstig heeft gereageerd altijd als hoogrisicoprovocaties beschouwd ook als het fruit betrof, zelfs als er geen andere risicofactoren zijn.

Uit de studies van Beyer (8), Klemans (9) en Masthoff (10) blijkt dat de kans op een ernstige allergische reactie tijdens provocaties met pinda en hazelnoot bij patiënten die negatief testten op componenten van hazelnoot en pinda (Ara h2, Cor a 9, Cor a 14) en gesensibiliseerd zijn voor boompollen, zeer gering is. De patiënten die in deze studies, ondanks dat zij negatief testten op deze componenten wel ernstig reageerden, bleken wel altijd 2 of meer criteria van de overige criteria te hebben.

Provocaties bij patiënten ouder dan 12 jaar met verdenking op pinda- of hazelnootallergie, bijvoorbeeld vanwege aanwezige sensibilisatie voor deze allergenen, hebben 2 criteria; deze provocaties zouden als hoogrisicoprovocaties aangemerkt moeten worden. Als de patiënten echter een boompollensensibilisatie hebben, niet gesensibiliseerd zijn voor de componenten van pinda en hazelnoot die zijn geassocieerd met ernstig reageren (Ara h2 en/of Cor a9 en Cor a14 zijn negatief), en geen astma hebben, dan vindt de werkgroep dat deze patiënten toch niet een verhoogd risico op ernstig reageren hebben. Een extra voorwaarde is wel dat er een boompollensensibilisatie is omdat uit de drie genoemde studies bleek dat er een aantal patiënten zijn die negatief testten op componenten maar toch ernstig reageerden tenzij zij een boompollen sensibilisatie hadden. Het is aannemelijk dat de meeste van deze patiënten positief testten op pinda of hazelnoot op basis van een kruisallergie die het gevolg is van de boompollen sensibilisatie.

Provocaties bij patiënten ouder dan 12 jaar die astma hebben of die eerder gereageerd hebben op een lage dosis, zijn wel altijd hoogrisicoprovocaties, ongeacht de uitkomst van het CRD-onderzoek. Deze patiënten hebben immers altijd 2 criteria: leeftijd boven de 12 jaar en astma en/of eerdere reactie. Het advies is dergelijke patiënten te provoceren in allergie-expertise centra.

Mocht na aanvullend CRD-onderzoek blijken dat de kans op ernstig reageren laag is, dan kan in overleg met de arts die een patiënt verwees naar een allergie-expertise centrum eventueel besloten worden de provocatie toch in het verwijzend centrum te laten plaatsvinden. Zo kan de provocatiecapaciteit van het allergie-expertisecentrum efficiënt worden ingezet.

Minimale eisen aan provocatiesetting en personeel

Aanbeveling 16

Omdat de kans op een anafylactische reactie op voorhand nooit valt uit te sluiten, wordt aanbevolen dat de setting waarin provocaties worden gedaan en de kwalificaties van het personeel betrokken bij de provocaties voldoen aan minimale eisen om adequaat eerste hulp te kunnen verlenen bij een anafylactische reactie.

Rationale

Omdat de kans op anafylaxie altijd aanwezig is en niet goed is in te schatten, dienen de provocatiesetting en de kwalificaties van het personeel te voldoen aan minimale eisen, zodat altijd adequaat eerste hulp verleend kan worden als een patiënt ernstig reageert. De minimale eisen betreffen de ervaring en kennis van het personeel, aanwezigheid van bepaalde apparatuur worden genoemd onder punt 5.4, expert opinion van het betreffende hoofdstuk.

Eisen gesteld aan receptuur en logistiek van provocatiemateriaal

Vragen

- Welke eisen worden gesteld aan provocatiemateriaal voor de bereiding en samenstelling van receptuur voor een OVP en voor een dubbelblinde placebogecontroleerde provocatie?
- Welke eisen worden gesteld aan transport, opslag, randomisatie en uitgifte van testvoeding bij een dubbelblinde placebogecontroleerde provocatie?

Recepten voor OVP's

Aanbeveling 17

Voor open provocaties (OVP's) wordt geadviseerd gebruik te maken van voedingsmiddelen die zoveel mogelijk vrij zijn van kruisbesmetting met andere allergenen. Voor OVP's met pinda's en noten kan dit door gebruik te maken van voorverpakte pinda's of (niet gemengde) noten.

Recepten voor DBPGVP's

Aanbeveling 18

Aanbevolen wordt gebruik te maken van recepten voor dubbelblinde placebogecontroleerde provocaties waarvan de blindering is gevalideerd. Voor een groot aantal allergenen zijn nog geen gevalideerde recepten beschikbaar. Gevalideerde recepten zijn er voor koemelk, kippenei, pinda, hazelnoot, cashewnoot, tarwe en soja.

Rationale

Alleen met voor blindering gevalideerde recepten kan men er zeker van zijn dat de kans op een vals positieve uitkomst zo klein mogelijk is.

Hieronder volgt voor welke recepten de blindering is gevalideerd per allergeen:

a. Koemelk

Voor koemelkprovocaties bij jonge kinderen wordt aanbevolen vanwege het relatief hoge koemelkeiwitgehalte gebruik te maken van de provocatiekits als beste keuze op dit moment (voor doseerschema's, zie bijlage 6.3). De werkgroep beveelt fabrikanten aan de kits te valideren wat betreft blindering. Voor oudere kinderen en volwassenen wordt het recept "Halfvolle melk in rijstmelk" (eventueel in Neocate) met een totaal volume van 400 à 500 ml aanbevolen (voor recept en doseerschema, zie bijlage 6.3).

b. Kippenei

Voor provocaties met kippenei wordt bij oudere kinderen vanaf circa 4 jaar kruidkoek met hoog verhit ei aanbevolen. Hiermee is de tolerantie voor hoog verhit ei getest, maar niet die voor minder verhit ei, zoals gekookt en gepasteuriseerd ei (bijvoorbeeld in mayonaise). Dat moet apart worden getest of kan aansluitend thuis worden geïntroduceerd (zie Hoofdstuk 9).

De werkgroep beveelt aan de receptuur nog verder te door te ontwikkelen naar circa 7 gram kippenei-eiwit (circa 1 kippenei) per provocatie.

c. Pinda en noten

Voor een pindaprovocatie bij jonge kinderen wordt het recept "pinda in Olvarit" aanbevolen (voor receptuur, zie referentie 12). Voor oudere kinderen vanaf circa 4 jaar wordt kruidkoek met pinda, hazelnoot en cashewnoot aanbevolen. Deze receptuur is mogelijk niet geschikt voor OAS op basis van kruisallergie. De receptuur van hazelnoot kan ook voor andere noten worden gebruikt. Dit is dan niet gevalideerd, maar voor de diagnostiek goed bruikbaar.

d. Tarwe

Voor oudere kinderen en volwassenen worden de recepten "tarwe in gehakt" aanbevolen, maar dan wel met een grotere hoeveelheid totaal tarwe-eiwit van circa 4 g (voor recept en doseerschema, zie bijlage 6.4).

e. Soja

Voor oudere kinderen en volwassenen wordt het recept “sojamelk in halfvolle melk” aanbevolen voor het testen van allergie voor sojamelk, mits het totale volume wordt opgehoogd naar circa 500 ml (voor recept en doseerschema, zie bijlage 6.5). Bij mensen met soja-allergie op basis van kruissensibilisatie met Gly m 4 wordt een OVP met sojameel aanbevolen om de tolerantie voor andere sojaproducten, behalve sojamelk, te onderzoeken.

Aanbevolen wordt testvoedingen te gebruiken op basis van deze receptuur, omdat deze de hoogste validiteit en betrouwbaarheid kent. Op het moment van uitkomen van deze richtlijn voldoen de commercieel geproduceerde kruidkoek met hoog verhit ei en testvoedingen die in een ervaren instelling zelf worden bereid aan de gestelde eisen, mits aan de voorwaarden wordt voldaan (zie ook aanbeveling 22).

Nog te ontwikkelen en valideren recepten voor DBPGVP

Aanbeveling 19

Aanbevolen wordt om receptuur te valideren voor melk voor jonge kinderen, voor hoogverhitte melk voor oudere kinderen en volwassenen, gepasteuriseerd ei voor jonge en oudere kinderen, sojameel, sesam, kiwi, overige noten (naast hazelnoot en cashewnoot) en mogelijk rauwe noten voor OAS op basis van kruisallergie.

Ook een glutenvrije variant zou ontwikkeld kunnen worden. Op basis van het kruidkoekrecept kunnen ook recepten voor overige noten ontwikkeld en gevalideerd worden.

Bij ontbrekende receptuur wordt aanbevolen gebruik te maken van een DBPGVP met niet-gevalideerde receptuur of anders een OVP uit te voeren.

Aanbeveling 20

Aanbevolen wordt de receptuur te valideren op blinding door een professioneel smaakpanel. Als dat niet haalbaar is, kan voor de validatie in de klinische setting gebruik worden gemaakt van validatie door vrijwilligers door middel van sensorisch onderzoek.

Randomisatie van placebo en verum recepten

Aanbeveling 21

Aanbevolen wordt de receptuur te randomiseren met een digitaal randomisatieprogramma. De kans op vergissingen bij uitgifte, zoals bij annulering en opnieuw inplannen van provocatiedagen, wordt hierbij geminimaliseerd. Als dat niet haalbaar is, moet gebruik worden gemaakt van het vierogenprincipe bij uitgifte zoals aangegeven bij aanbeveling 26.

Commercieel verkrijgbare receptuur

Aanbeveling 22

Aanbevolen wordt receptuur te maken die voldoet aan de hoogste kwaliteitscriteria voor validiteit en betrouwbaarheid. Op dit moment voldoen de commercieel verkrijgbare recepten aan de gestelde voorwaarden.

Mits aan de gestelde voorwaarden wordt voldaan, kunnen instellingen de testvoedingen ook zelf bereiden. Wanneer de instelling de testvoeding voor DBPGVP zelf bereidt, moet aan een aantal minimeisen worden voldaan voor voldoende betrouwbaarheid en validiteit:

Rationale

Alleen wanneer gebruikt gemaakt wordt van recepten die voldoen aan een aantal eisen kan men er zeker van zijn dat de kans op een vals positieve of vals negatieve uitkomst zo gering mogelijk is. De werkgroep is zich ervan bewust dat de optimale situatie met de hoogste kwaliteitseisen niet voor elke instelling haalbaar is.

Daarom is bij de aanbevelingen uitgegaan van een aantal minimale eisen aan bereiding en samenstelling van receptuur, transport, randomisatie en uitgifte.

De volgende minimale eisen worden gesteld aan de bereiding, transport, randomisatie en uitgifte:

- De instelling maakt zoveel mogelijk gebruik van de aanbevolen receptuur;
- Het allergeen wordt gegeven in de vorm die overeenkomt met de mate van verhitting waarin het allergeen in de praktijk wordt geconsumeerd (8, 11, 12);
- Bereiding vindt plaats volgens het vierogen-principe (controle van juiste soort en hoeveelheid ingrediënten door een collega), zodat vergissingen in de receptuur worden voorkomen;
- Er wordt gestreefd naar een constant bakverlies. Als er geen constant bakverlies is, kan geen gebruik worden gemaakt van een standaard doseerschema. De instelling moet dan zelf per provocatie op basis van het eindgewicht en de receptuur een doseerschema opstellen. Het eindgewicht mag per recept niet aanzienlijk verschillen. Een digitaal berekeningsprogramma (bv Excel) geeft de minste kans op foutieve berekeningen en verdient daarom de voorkeur;
- Voor de bereiding van de receptuur worden de HACCP-normenaangehouden;
- Kruisbesmetting tijdens de bereiding moet zoveel mogelijk worden voorkomen. Als dat financieel haalbaar is, worden sneltests toegepast ter controle op kruisbesmetting. Placebo en verum worden van elkaar gescheiden bereid;
- Bij voorkeur wordt gebruik gemaakt van een digitaal randomisatieprogramma;
- De uitgifte vindt plaats volgens het vierogen-principe, zodat vergissingen worden voorkomen;
- Transport gebeurt in gesloten verpakking met duidelijke benaming en codering;
- De aanvraag van het recept voor de keuken blijft tot 14 dagen na afloop van de test bewaard voor eventuele controle achteraf op vergissingen;
- Voor de keuze van de recepten wordt uitgegaan van de algemeen geaccepteerde totale hoeveelheid eiwit: circa 4,4 g eiwit per provocatie voor melk, pinda, tarwe en soja (8, 24). Voor ei wordt de gewenste hoeveelheid totaal kippenei-eiwit op circa 7 g gesteld, voor noten rond 2 à 3 g. Deze hoeveelheden komen overeen met 1 portie van elk voedingsmiddel; respectievelijk 1 beker melk, 1 boterham met pindakaas, 2 volkorentarweboterhammen, 1 beker sojamelk, 1 ei en 1 handje noten.

Het optimale provocatieschema

Vragen

- Wat is het optimale dosisaantal en de optimale dosisopbouw?
- Wat is de optimale hoogste dosis van een provocatie?
- Wat is het optimale tijdsinterval tussen twee opeenvolgende dosisstappen?

Aanbeveling 23

Aanbevolen wordt voor zowel open als dubbelblinde provocaties gebruik te maken van schema's bestaande uit 6 tot 8 stappen, waarbij de dosis allergeen semi-logaritmisch toeneemt. Als de hoeveelheid allergeen per dosis wordt uitgedrukt als milligram allergeen eiwit, dan kan de hoeveelheid allergeen eiwit per dosisstap voor elk allergeen voedingsmiddel gelijk zijn om tot een optimaal schema te komen voor al deze allergenen. De optimale semi-logaritmische reeks ziet er dan als volgt uit: 3 – 10- 30 – 100 – 300 – 1000 – 3000 mg allergeen eiwit.

Rationale

Met schema's waarbij de dosesreeks opgebouwd wordt volgens deze aanbeveling is ruime ervaring opgedaan. Wanneer van deze schema's gebruik wordt gemaakt blijkt dat het aantal patiënten wat op de eerste en laatste dosisstap reageert niet te groot is en de percentages patiënten die op de tussenliggende doses reageren vergelijkbaar zijn en zeer ernstige reacties worden erg weinig gezien.

Aanbeveling 24

Aanbevolen wordt de laatste dosisstap van een provocatie gelijk te laten zijn aan een leeftijdsadequate portie.

Rationale

Door te eindigen met een leeftijdsadequate portie wordt de kans op een fout-negatieve uitkomst verkleind. Echter zelfs als geëindigd wordt met een leeftijdsadequate portie is een vals negatieve uitkomst niet uitgesloten omdat er meer factoren zijn dan de grootte van de laatste dosis die bepalend zijn voor het aantal vals negatieve uitkomsten zoals invloed van de matrix op de allergeniciteit, of aan- of afwezigheid van cofactoren of (eventueel) tolerantie inductie door de provocatieprocedure zelf. Een aantal van deze factoren zijn vaak niet te controleren omdat ze vaak niet bekend zijn zoals aan- of afwezigheid van cofactoren of omdat ze niet te vermijden zijn omdat bij een DBPGVP een allergeen nu eenmaal in een matrix moet worden ingebouwd om het allergeen te kunnen maskeren. Om een ernstige reactie thuis te voorkomen wordt daarom in sommige gevallen aanbevolen een negatieve provocatie te laten volgen door een klinische introductie (zie hoofdstuk 9).

Vlieg-Boerstra (20) publiceerde nieuwe, gevalideerde recepten met als laatste stap 3000 mg allergeen eiwit, wat een aanzienlijke hogere dosis is dan de hoogste dosis die gegeven is in de hier besproken studies van Blom (10) en Eller (9) en in de studies waarin gekeken is naar het optreden van fout-negatieve uitkomsten. Hoewel er nog niet voldoende provocaties zijn gedaan met deze recepten om een uitspraak te doen over de kans op een fout-negatieve uitkomst, kan worden verwacht dat deze lager uitpakt.

Als men altijd zou willen eindigen met 3000 mg (cumulatief ca. 4400 mg eiwit) allergeen eiwit in de laatste stap conform aanbeveling 23 dan is dit niet altijd haalbaar voor DBPGVP's met alle allergenen of leidt dit voor sommige allergenen tot een portie die aanzienlijke groter is of kleiner is dan een leeftijdsadequate portie.

- Voor OVP's en DBPGVP's met pinda's, soja, noten, zaden, pitten, tarwe, (circa 10-20 g eiwit per 100 g voedingsmiddel) en voor melk en sojamelk (circa 3,5 g eiwit per 100 ml) leidt het volgen van dit advies tot acceptabele hoeveelheden per dosisstap en komt de laatste stap met 3000 mg allergeen eiwit ongeveer overeen met een leeftijdsadequate portie.
- Voor ei (circa 14 g eiwit per 100 g voedingsmiddel) is de ideale totale aanbevolen hoeveelheid 7000 mg (overeenkomend met circa 1 ei), maar dit is vooralsnog alleen haalbaar in een open provocatie.
- Voor relatief eiwitrijke allergenen als vis, schaal- en schelpdieren en vlees (alle rond 20 g eiwit per 100 g voedingsmiddel) leidt dit advies tot een hoeveelheid in de laatste stap die lager is dan een leeftijdsadequate portie. Geadviseerd wordt te eindigen met ca. 100 gram vlees, vis, of schaaldieren.
- Voor relatief eiwitarme allergenen zoals een aantal groenten en fruit leidt dit tot een te grote laatste dosis. Geadviseerd wordt te eindigen met 1 stuk fruit of één eetlepel groente.
- De laatste doses zoals hierboven aangegeven kunnen eventueel naar beneden worden aangepast als de laatste doses groter zijn dan adequaat voor de leeftijd van het kind.

Aanbeveling 25

Aanbevolen wordt een tijdsinterval van ten minste een halfuur aan te houden tussen twee opeenvolgende doses.

Rationale

Als men een schema met tijdsintervallen van een halfuur gebruikt, kan de drempeldosis waarop de patiënt reageert soms een relatieve overschatting zijn van de echte drempeldosis. In de praktijk maakt het voor de te geven adviezen echter niet uit of de feitelijke drempeldosis een stap lager ligt dan de dosis waarop de patiënt reageert. In beide gevallen moet de patiënt het allergeen in dezelfde mate vermijden.

Theoretisch kan een te kort interval de kans op een ernstige reactie verhogen, omdat de patiënt dan op een cumulatieve dosis reageert. Uit de gepubliceerde studies bleek echter geen verschil tussen de ernst van reageren bij schema's met korte en langere tijdsintervallen.

Omdat schema's met tijdsintervallen langer dan een halfuur geen consequenties hebben voor het vervolgbeleid en niet veiliger zijn, wordt tussen twee opeenvolgende stappen een interval van een halfuur geadviseerd. De provocaties blijven zo in een dagdeel uitvoerbaar, zodat dure opnames met lange observatieperioden worden voorkomen.

Stopcriteria en beoordeling provocatie uitkomst

Vragen

- Kan men de provocatie al bij subjectieve klachten stoppen, of moet men wachten tot er objectieve klachten zijn?
- Is het veilig om pas bij objectieve klachten te stoppen?

Objectieve stopcriteria

Aanbeveling 26

Aanbevolen wordt om pas met de provocatie te stoppen als objectieve symptomen optreden. Hierbij kan de PRACTALL-indeling (bijlage 8.2) gebruikt worden, waarbij de in rood vermelde symptomen objectief zijn en als zij optreden is dat reden om de provocatie te stoppen. Ook bij optreden van 3 of meer in oranje vermelde subjectieve en objectieve symptomen is het advies de provocatie te stoppen.

Rationale

De stopcriteria in het PRACTALL-consensusrapport geven aan welke symptomen en welk beloop van symptomen meer of minder indicatief zijn voor een allergische reactie. Ze geven dus niet aan wanneer er precies moet worden gestopt, maar wanneer het meer of minder waarschijnlijk is dat de klachten het gevolg zijn van een allergische reactie. Bij een hoge waarschijnlijkheid wordt geadviseerd te stoppen. Objectieve symptomen die sterk indicatief zijn, worden in rood aangegeven, mildere objectieve symptomen, die minder indicatief zijn, in oranje en groen. Ook persisteren en in ernst toenemen van oranje symptomen of een combinatie van groene symptomen wordt beschouwd als indicatief voor een reactie. In deze gevallen kan overwogen worden om de provocatie te stoppen.

Subjectieve stopcriteria

Aanbeveling 27

Te overwegen valt om bij subjectieve klachten de voedselprovocatie alleen te stoppen bij persisteren of een progressief beloop van ernstige subjectieve klachten op drie achtereenvolgende stappen. Als subjectieve klachten zonder therapie weer verdwijnen voordat het interval tot de volgende dosis is verstreken, kan men overwegen dezelfde dosis te herhalen. Als subjectieve symptomen, die in groen en oranje zijn vermeld in de PRACTALL indeling, gelden jeuk (gegeneraliseerd, aan neus of ogen); krabben; benauwd gevoel op de keel, benauwdheid zonder zichtbare verschijnselen; misselijkheid, buikpijn; orale allergieklachten, gevoelens van niet lekker zijn en duizeligheid.

Rationale

Hoewel het, zeker bij kinderen, niet altijd mogelijk is om de provocatie voort te zetten bij subjectieve klachten, laat staan drie keer, blijkt dit volgens de commissieleden die dit al jaren hanteren in de praktijk mee te vallen. De richtlijncommissie ondersteunt dan ook hierbij de adviezen vanuit het PRACTALL- consensusrapport. Hoewel het de mening is van sommige experts dat het gebruik van objectieve stopcriteria minder fout-positieve diagnoses oplevert dan het gebruik van subjectieve stopcriteria, zijn geen studies gedaan die dat aantonen. Er zijn echter ook geen overtuigende data die laten dat het gebruik van objectieve stopcriteria tot

onveiligere situaties leidt. Hieruit volgt dus een zwakke aanbeveling voor het gebruik van objectieve stopcriteria.

Om de uniformiteit te bevorderen, doet de werkgroep een voorstel voor gebruikmaking van de gepubliceerde PRACTALL-criteria. Hoewel het een consensusrapport betreft en geen echte richtlijn, kunnen de daarin genoemde stopcriteria gebruikt worden om te bepalen wanneer een klacht of combinatie van klachten reden kan zijn om de provocatie te stoppen.

Beleid na de provocatie

Vragen

- Hoe vaak faalt introductie na een negatieve provocatie?
- Wat is de optimale begeleiding na de provocatie en wat is de rol van de diëtist daarbij?

Beleid na negatieve provocatie

Aanbeveling 28

Aanbevolen wordt om na een provocatie met een negatieve uitkomst het voedingsmiddel klinisch te introduceren als er een kans is op een ernstige reactie tijdens introductie. De in hoofdstuk 5 genoemde criteria om onderscheid te maken tussen patiënten met hoge en een lage kans op ernstig reageren tijdens provocatie, kunnen worden toegepast bij de beslissing om voor klinische introductie te kiezen.

Aanbevolen wordt de introductie in de volgende gevallen klinisch te laten verlopen:

- Als de patiënt 2 of meer van de volgende risicofactoren (36):
 - Provocatie met een pinda of noot. Dit criterium vervalt als er geen sensibilisatie is voor hazelnoot of pinda allergenen geassocieerd met ernstig reageren blijkend uit afwezigheid van sensibilisatie voor Ara h2, Cor a9 en 14 en een sensibilisatie voor boompollen (zie hoofdstuk 5);
 - Eerdere reactie op lage dosis, sporen of na indirect contact;
 - Astma of reactie met astma na inname;
 - Jongvolwassenen en adolescenten (vanaf 12 jaar).
- Als de arts verwacht had dat de patiënt wel zou reageren, bijvoorbeeld vanwege een verdachte anamnese en aangetoonde sensibilisatie voor het geprovoceerde allergeen;
- Als de patiënt het niet aandurft om thuis te introduceren.

Rationale

Ook als de patiënt een negatieve provocatie heeft, is er is nog een kans dat de uitslag fout-negatief is. De redenen daarvan zijn besproken in hoofdstuk 6. Als de test fout-negatief is en de patiënt nog een kans loopt op een ernstige reactie, dan kan de introductie veiligheidshalve het beste in de kliniek plaatsvinden. Er is echter geen onderzoek gepubliceerd waarin onderzocht is hoe groot de kans op ernstig reageren tijdens introductie en naar de mogelijkheid om die kans in te schatten.

De werkgroep adviseert om voor de beslissing of de introductie klinisch of thuis kan plaatsvinden, dezelfde criteria te gebruiken als die waarmee onderscheid wordt gemaakt tussen hoogrisico- en laagrisicoprovocaties (zie hoofdstuk 5). Ook hier geldt dat patiënten zonder astma bij wie de sensibilisatie voor pinda of hazelnoot waarschijnlijk berust op kruisallergie, een uitzondering op de regel vormen; als de provocatie bij een dergelijke patiënt negatief is, dan hoeft introductie niet klinische plaats te vinden.

Aanbevolen wordt de klinische introductie ten minste 24 uur na de provocatie te laten plaatsvinden, met een schema dat uit een beperkt aantal stappen bestaat en waarbij de laagste stap een stuk hoger is dan de laagste stap van de provocatie en de laatste stap hoger dan de laatste stap van het provocatieschema of gelijk aan een leeftijdsadequate portie.

Vaak wordt ervoor gekozen om bij elke toediening van allergeen in het ziekenhuis te spreken van provocatie. Hier wordt er echter voor gekozen om te spreken van klinische introductie en niet van open provocatie. Het klinische-introductieschema bevat immers minder stappen en een ander doseerschema dan een OVP of DBPGVP.

Aanbeveling 29

Aanbevolen wordt om na een provocatie met een negatieve uitkomst het voedingsmiddel te introduceren met behulp van een thuisintroductieschema. Daarbij dienen ook afspraken gemaakt te worden met wie de patiënt contact op kan nemen bij vragen of klachten tijdens introductie. Geadviseerd wordt ongeveer 3 maanden na introductie een controle afspraak te plannen om na te gaan of de patiënt het voedingsmiddel blijvend geïntroduceerd heeft.

Rationale

Om te voorkomen dat een allergeen na een negatieve provocatie niet blijvend wordt geïntroduceerd, wordt aanbevolen de patiënt verder te begeleiden tijdens de introductie. Redenen waarom blijvende introductie vaak faalt, zijn aversie of blijvende angst om het voedingsmiddel uit te proberen, milde of subjectieve klachten, opvlammen van eczeem en verergering van al langer bestaande buikklachten, die de patiënt toeschrijft aan inname van het voedingsmiddel tijdens introductie. De werkgroep verwacht dat het percentage succesvolle introducties verhoogd kan worden als de patiënt begeleidt wordt met een thuisintroductieschema, hoewel bewijs hiervoor ontbreekt.

Aanbevolen wordt om een thuisintroductieschema te gebruiken waarbij het voedingsmiddel bij voorkeur in een pure en voor de patiënt acceptabele vorm wordt genuttigd, in toenemende hoeveelheid, verspreid over meerder dagen tot op de laatste dag een leeftijdadequate portie wordt genomen. Er zijn verschillende thuisintroductieschema's in omloop; voorbeelden zijn bijgevoegd (bijlage 9.1). De schema's zijn niet gevalideerd en elk schema heeft zijn voor- en nadelen. De bijgevoegde schema's dienen dan ook alleen als voorbeeld.

Geadviseerd wordt om met de patiënt afspraken te maken met wie hij contact kan opnemen als er problemen ontstaan tijdens de introductie. Dit kan de arts, een verpleegkundige, doktersassistente, diëtist of huisarts zijn, zolang deze persoon maar op de hoogte is van de situatie en ervaring heeft met voedselallergie.

Tot slot wordt aanbevolen om altijd na drie tot zes maanden na te gaan of blijvende introductie is gelukt. Als dat niet het geval is, dan kan dan nog nagegaan worden wat de reden is van het vermijden en kan aanvullend beleid worden ingesteld.

Beleid na positieve provocatie

Aanbeveling 30

De werkgroep beveelt aan in het geval van een positieve uitkomst van de provocatie de patiënt het volgende te adviseren:

- hoe hij in het dagelijks leven het beste het allergeen kan vermijden, zodat de kans op accidentele inname zo gering mogelijk is;
- hoe hij moet handelen bij een allergische reactie bij accidentele inname;
- alternatieve voeding of supplementen te adviseren als de voeding onvolwaardig is of dreigt te worden als gevolg van het elimineren van een allergeen.

(zie voor een volledige lijst van adviezen onder 9.6.3.2).

Aanbeveling 31

Aanbevolen wordt een diëtist in te zetten in situaties waarin de patiënt als gevolg van het elimineren van één of meerdere allergenen het risico loopt op tekorten in de voeding en bij verhoogd risico op accidentele inname in geval van allergenen die in veel producten aangetroffen kunnen worden (zie voor een volledige lijst onder 9.6.3.4).

Rationale

De diëtist heeft specifieke kennis en kan eventuele tekorten in de voeding berekenen op basis van gedetailleerde analyse van de inname en kan adviseren hoe de tekorten kunnen worden aangevuld. Tevens heeft deze kennis van de regelgeving en van de potentiële aanwezigheid van kleine hoeveelheden allergeen, zodat de patiënt risicovolle situaties leert herkennen en leert hoe etiketten te interpreteren.

Hoofdstuk 1. Totstandkoming, doelen van de richtlijn en inleiding op hoofdstukken

1.1 Aanleiding

De ontwikkeling van de richtlijn Voedselprovocatie sluit aan bij diverse initiatieven die de afgelopen jaren vanuit de Nederlandse Vereniging voor Allergologie (NVvA) gestart zijn. Deze initiatieven hebben tot doel om de kwaliteit van het medisch handelen van specialisten die zich met allergiepatiënten bezighouden te verbeteren.

In 2008 is door individuele leden van de Vakgroep Allergologie (die gelieerd is aan de NVvA) gestart met het inventariseren van de bestaande protocollen aangaande voedselprovocatietests. Daarnaast zijn enkele uitgangsvragen opgesteld voor het ontwikkelen van een richtlijn. Destijds was dit een eerste aanzet voor het opstellen van een richtlijn, maar deze poging heeft niet geresulteerd in een volwaardige richtlijn volgens de EBRO-methode. Bovendien werd dit project uitsluitend door allergologen uitgevoerd, terwijl het karakter van allergologische aandoeningen een multidisciplinaire benadering vereist.

Bij het aantreden van het nieuwe bestuur van de NVvA, medio 2012, is daarom besloten om de ontwikkeling van richtlijnen over diagnostiek en behandeling van allergische aandoeningen tot speerpunt van de NVvA te maken. Op 16 maart 2012 is tijdens de voorjaarsvergadering van de NVvA door de leden goedkeuring gegeven aan het oprichten van de Commissie Richtlijnen. Deze commissie heeft als taak te inventariseren welke richtlijnen aanwezig zijn, welke richtlijnen een update behoeven en welke richtlijnen er ontbreken. Verder houdt de Commissie Richtlijnen toezicht op de projectgroepen die de richtlijnen ontwikkelen. Door de Commissie Richtlijnen is het onderwerp voedselprovocatie geprioriteerd als onderwerp dat op korte termijn een richtlijn behoefde. De reden hiervoor was onder meer dat de Commissie Richtlijnen heeft geconstateerd dat in de medisch-specialistische opleidingen van onder andere kindergeneeskunde, longziekten, dermatologie en interne geneeskunde niet of nauwelijks aandacht wordt geschonken aan het onderwerp allergie. Dit maakt dat de kennis over allergie, allergietests en de interpretatie van de testuitslagen bij deze specialismen vaak tekortschiet. Een richtlijn voedselprovocatie kan een wezenlijke bijdrage leveren aan de kennisvergroting bij deze specialismen en de kwaliteit van zorg aan de allergiepatiënten die deze specialismen zien, verbeteren.

1.2 Doel van de richtlijn

Deze richtlijn gaat over de plaats van de voedselprovocatie bij het stellen of verwerpen van de diagnose acute voedselallergie. De doelen van deze richtlijn zijn:

- Aanbevelingen te doen over de indicatiestelling voor provocatie, de provocatieprocedure, de keuze van het provocationmateriaal, de beoordeling van de uitkomst van de provocatie en het optimale beleid na provocatie, op basis van het beschikbare bewijs en consensus binnen de werkgroep, teneinde de kwaliteit van diagnostiek van voedselallergie te verbeteren;
- Aanbevelingen te doen over de eisen van de provocatiesetting en het personeel betrokken bij provocaties, teneinde de provocatie zo veilig mogelijk te laten verlopen;
- De indicatiestelling, de provocatieprocedure en de beoordeling van uitkomsten van provocaties te harmoniseren, teneinde de vergelijkbaarheid te vergroten tussen de ziekenhuizen en andere tweedelijnszorginstellingen waar provocaties worden gedaan;
- Het aanwezige bewijs en de hiaten in het bewijs voor verschillende aspecten van de voedselprovocatie inzichtelijk te maken;
- Inzichtelijk te maken waar deze Nederlandse richtlijn afwijkt van ander nationale en internationale richtlijnen;
- Indicatoren te formuleren die beogen de effectiviteit en veiligheid van de voedselprovocatie te kunnen meten;
- Een medical audit te ontwikkelen waarmee specialisten kunnen evalueren in hoeverre zij de richtlijn opvolgen.

1.3 Doelpopulatie

Exacte gegevens over het aantal patiënten met voedselallergie in Nederland zijn niet bekend, omdat een landelijke registratie ontbreekt. Geschat wordt dat voedselallergie bij 2 tot 3% van de kinderen in de leeftijdscategorie 0 t/m 4 jaar voorkomt.

De belangrijkste voedselallergenen bij kinderen zijn koemelk, kippenei, pinda en noten. In meer dan driekwart van de gevallen verdwijnen de allergieën voor koemelk en kippenei-eiwit voor het vijfde levensjaar. De kans dat een kind tolerant wordt voor pinda of noten, is klein. Op de zuigelingenleeftijd gaat voedselallergie vaak gepaard met maag-darmklachten, huidklachten en soms ook gestoorde groei. Geschat wordt dat in de leeftijdscategorie 5 t/m 18 jaar voedselallergie bij tussen 0,5 en 2% van de kinderen voorkomt. Volgens het CBS bestaat deze categorie uit circa 2,78 miljoen kinderen, wat betekent dat de patiëntenpopulatie in deze leeftijdscategorie tussen de 13.920 en 55.680 groot is.

Een deel van de volwassenen krijgt vaak eerst pollenallergie. Daarna voedselallergie (voor fruitsoorten, groenten, kruiden en noten) als gevolg van kruisallergie tussen boompollen en voedsel. Daarnaast hebben volwassenen regelmatig ook een niet-pollengerelateerde voedselallergie voor pinda en noten. Soms is een dergelijke allergie de novo ontstaan, soms gaat het om een voedselallergie die al aanwezig was op jonge leeftijd en die persisteert op volwassen leeftijd, zoals allergie voor pinda, noten en in meer zeldzame gevallen voor koemelk en kippenei. Geschat wordt dat voedselallergie bij tussen 1 en 2% van de volwassenen voorkomt. Volgens het CBS bestaat deze categorie uit circa 13,2 miljoen volwassenen, wat betekent dat de patiëntenpopulatie in deze leeftijdscategorie tussen de 132.000 en 264.000 groot is.

De patiëntenpopulatie met vermeende voedselallergie is aanzienlijk groter dan de hierboven genoemde percentages. Veel mensen menen voedselallergie te hebben, terwijl dit niet bevestigd kan worden. In 2007 stelde de Gezondheidsraad dat de grootte van deze patiëntengroep tussen 5 en 20% van de Nederlandse bevolking behelst. Dit betekent dat een tot drie miljoen Nederlanders al dan niet terecht menen allergisch te zijn voor bepaalde voedingsmiddelen.

Nederland participeerde recentelijk in het EuroPrevall onderzoek (een Europees gesubsidieerd multidisciplinair project waaraan 17 Europese landen meedoen), waarbij de prevalentie van voedselallergie met uniforme criteria werd onderzocht. Hierbij bleek het percentage kinderen met vermeende voedselallergie 17% en volwassenen 26%. Dit onderstreept het belang van adequate diagnostiek.

1.4 Beoogde gebruikers

De beoogde gebruikers van deze richtlijn zijn medische specialisten, verpleegkundigen, diëtisten en doktersassistenten werkzaam in de 2^e of 3^e lijn die op wat voor manier dan ook betrokken zijn bij de indicatiestelling of begeleiding van patiënten voor, tijdens of na een voedselprovocatie.

1.5 Primair betrokkenen in de richtlijnontwikkeling

Het initiatief voor het ontwikkelen en implementeren van de evidence based richtlijn voedselprovocatie bij kinderen en volwassenen is genomen door de Nederlandse Vereniging voor Allergologie (NVvA). De richtlijn is ontwikkeld onder auspiciën van de NVvA; de NVvA is de opdrachtgever en eigenaar van de richtlijn. Aangezien in de praktijk bij de behandeling van mensen met (verdenking op) voedselallergie diverse medische disciplines betrokken zijn, zijn de volgende verenigingen betrokken bij de ontwikkeling van de richtlijn:

- Nederlandse Vereniging voor Allergologie (NVvA);
- Nederlandse Vereniging van Diëtisten (NVD), specifiek Diëtisten Alliantie VoedselOvergevoeligheid (DAVO);
- Nederlandse Internisten Vereniging (NIV), sectie allergologie en klinische immunologie;
- Nederlandse Vereniging Kindergeneeskunde, sectie kinderallergologie (NVK);
- Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie (NVDV);
- Nederlandse Vereniging voor Klinische Chemie en Laboratoriumgeneeskunde (NVKC);
- Nederlands Anafylaxis Netwerk (NAN) (patiëntenorganisatie);
- Stichting Voedselallergie (SVA) (patiëntenorganisatie).

1.6 Werkgroep

Voor het ontwikkelen van deze richtlijn is medio 2012 een werkgroep samengesteld. Deze werkgroep bestaat uit vertegenwoordigers van de meest relevante beroepsorganisaties die bij de diagnostiek en behandeling van voedselallergie/voedselprovocatie zijn betrokken, alsmede vertegenwoordigers van de patiëntenvereniging en methodologische ondersteuning door Qualicura en het CBO.

De werkgroep was verantwoordelijk voor het opstellen van de conceptrichtlijn en het vaststellen van de definitieve richtlijntekst. Bij het samenstellen van de werkgroep is rekening gehouden met de geografische spreiding van de werkgroepleden en een evenredige vertegenwoordiging van de verschillende verenigingen en academische achtergronden. De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld. Voor een overzicht van de samenstelling van de werkgroep zie pagina 6.

1.7 Patiëntperspectief

Een goede diagnose is juist bij voedselallergie onontbeerlijk om in het dagelijks leven goed met deze aandoening te kunnen leven en deze richtlijn biedt de patiënt met voedselallergie, in samenwerking met zijn arts, meer duidelijkheid. Bij een directe, soms ernstige reactie na het eten van voedsel, is de uitlokker meestal snel in beeld. Maar wat als de klachten minder direct zijn terug te voeren? Als patiënt wil je graag je verhaal vertellen, een luisterend en deskundig oor. Deze medische geschiedenis is de basis voor een goede diagnose en door het juist afnemen van deze geschiedenis wordt een eventuele zelfdiagnose als valkuil uitgebannen. Onduidelijkheid over welk voedingsmiddel de boosdoener is, kan leiden tot steeds meer onnodig vermijden van voedingsmiddelen met bijbehorende onzekerheid en angst. Het dieet kan dusdanig beperkt worden dat een tekort aan noodzakelijke voedingsstoffen ontstaat. De gevolgen worden vaak niet meer herkend of onderkent. Het zelf gekozen dieet is een veilige haven geworden. Natuurlijk is de angst voor reacties reëel, maar met een goede diagnose kan juist de kwaliteit van leven verbeteren. Een arts en diëtist, ervaren met voedselallergie, zijn hierbij noodzakelijk maar zijn vaak niet beschikbaar. Hulp en erkenning worden vaak in het alternatieve circuit gezocht. Te vaak met gevolg te uitgebreide en onnodige diëten.

Als patiënt wil je weten welke reactie op welk voedingsmiddel je kunt verwachten. Dan kunnen maatregelen worden genomen om het voedingsmiddel te vermijden en als er onverhoopt toch een reactie optreedt, je weet hoe je moet handelen. Etiketten lezen, anders koken, duidelijk keuzes durven maken in dagelijkse situaties en bovenal leren communiceren over het noodzakelijke dieet en maatregelen is een lange weg. Kennis geeft rust en ruimte om situaties en omstandigheden relativerend te benaderen. Een zo goed mogelijk en veilig leven met voedselallergie is het doel. Een duidelijke diagnose en kunnen inpassen van het dieet in het dagelijkse leven de sleutel.

1.8 Werkwijze

Deze richtlijn is ontwikkeld in lijn met het adviesrapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0 en volgens andere adviezen over de wijze waarop richtlijnen tot stand komen. In hoofdlijnen hebben de volgende activiteiten plaatsgevonden:

Inventarisatie

In opdracht van de Nederlandse Vereniging voor Allergie (NVvA) is er een werkgroep voedselprovocatie in het leven geroepen. Het doel van deze werkgroep was een richtlijn te ontwikkelen die aangeeft hoe voedselprovocaties het beste uitgevoerd kunnen worden. De werkgroep wordt gevormd door kinderartsen, dermatologen, allergologen, diëtisten, een mdl-arts, een longarts, een klinisch chemicus en vertegenwoordigers van patiënten. Aan twee verpleegkundigen die betrokken zijn bij voedselprovocaties is gevraagd aanwezig te zijn bij de bijeenkomsten en commentaar te geven op de teksten. Zij schreven niet zelf mee. De leden van de werkgroep komen uit verschillende delen van het land en zijn werkzaam in de academie of de periferie. Tijdens de eerste bijeenkomst zijn zoveel mogelijk knelpunten met betrekking tot voedselprovocaties in kaart gebracht. De vragen die deze knelpunten opleverden, komen aan de orde in de richtlijn.

Om na te gaan of er nog knelpunten ontbraken, zijn er 2 landelijke enquêtes uitgevoerd:

- Er is een digitale enquête verspreid onder 246 artsen, diëtisten en overige leden van de NVvA en NVK-SKA. Van 83 personen is respons gekregen, van wie 78 arts, diëtist of overig lid waren (5 respondenten hadden niets ingevuld en zijn niet meegenomen in de analyse). In totaal waren er 71 artsen die provocaties aanvragen binnen hun eigen ziekenhuis of zorginstelling;
- Een tweede enquête is gestuurd aan 1.600 leden van de Stichting Voedselallergie (SVA) en 1.216 leden van het Nederlandse Anafylaxie Netwerk (NAN). Tevens is de link van de digitale enquête getwitterd naar 950 volgers van de SVA. In totaal hebben 418 personen de enquête ingevuld. De respons was daarmee 11% (en 19% als de 950 twittervolgers niet meegerekend worden).

Knelpunten en uitgangsvragen

In 2008 is door individuele leden van de Vakgroep Allergologie (die gelieerd is aan de NVvA) gestart met het inventariseren van de bestaande protocollen aangaande voedselprovocatie-tests. Daarnaast zijn enkele uitgangsvragen opgesteld voor het ontwikkelen van een richtlijn. Voor de ontwikkeling van deze richtlijn heeft de werkgroep de relevante uitgangsvragen geselecteerd die in 2008 zijn opgesteld. Gelijktijdig zijn de verschillende werkwijzen in de Nederlandse praktijken in kaart gebracht aangaande de diagnostiek van voedselallergie en de voedselprovocatie-test (zie inventarisatie/twee landelijke enquêtes). Op basis van de enquête is een knelpuntenanalyse opgesteld.

Knelpunten

1. Er zijn nog geen goede en gevalideerde recepten voor veel voedselprovocaties. De hoogste dosering is daarom soms niet afdoende. Ook weigeren kinderen soms grote hoeveelheden voedsel.
2. Bereiding van de recepten is kostbaar en lastig vanwege de eisen die er aangesteld worden.
3. Er is geen enkele standaardisatie en validatie voor open provocaties.
4. Er ontbreekt een centraal punt waar recepten besteld kunnen worden.
5. Er zijn geen uniforme provocatieprotocollen waarin provocatieprocedures, stopcriteria, observatietijden en veiligheidsmaterialen zijn opgenomen.
6. Provocaties zijn arbeidsintensief en de vergoeding ervoor schiet te kort.
7. De diëtist wordt niet meer vergoed, waardoor veel ouders afzien van een bezoek aan de diëtist.
8. Er is een tekort aan gekwalificeerd personeel.
9. Een betere uniforme begeleiding na provocaties ontbreekt. Bijvoorbeeld wat betreft de handelwijze bij klachten thuis na provocatie of na een 'shock'-reactie tijdens provocatie en een 'verloren' gevoel thuis.
10. De informatieverstrekking aan patiënten en ouders kan beter, bijvoorbeeld over de risico's tijdens de provocatie (bijvoorbeeld welke medicatie gestaakt moet worden en welke doorgebruikt mag worden). Dit geldt ook voor de informatie voor de huisarts.
11. Te lange wachttijd, zeker bij meerdere allergenen.

Deze knelpunten vormen samen met de relevante uitgangsvragen uit 2008 het startpunt voor de vastgestelde uitgangsvragen.

Uitgangsvragen

1. Wat is de voorspellende waarde van sensibilisatieonderzoek op de uitkomst van de provocatie?
2. Wat zijn relatieve en absolute contra-indicaties van voedselprovocaties?
3. Wanneer kan er voor een open en wanneer voor een dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie gekozen worden?
4. Kunnen we onderscheid maken tussen hoogrisico- en laagrisicoprovocaties, en is dit zinvol?
5. Aan welke eisen moet de receptuur voor provocatie voldoen?
6. Hoe ziet het ideale provocatieschema er uit?
7. Welke stopcriteria kan men het best hanteren?
8. Welk beleid kan gevolgd worden na de voedselprovocatie?
9. Welke instructies en adviezen moeten gegeven worden aan patiënten en personeel betrokken bij provocaties?

Werkwijze werkgroep

De werkgroep heeft gedurende een periode van ongeveer tweeënhalf jaar gewerkt aan de beantwoording van de uitgangsvragen en opstellen van de tekst voor de conceptrichtlijn. De conclusies uit de literatuur vormden

de basis voor het opstellen van de aanbevelingen. De verantwoordelijke werkgroepleden deden daarvoor een voorzet, die tijdens de werkgroepvergadering werd besproken en desgewenst aangevuld met praktijkinformatie. De uiteindelijke aanbevelingen zijn tot stand gekomen op basis van (informele) consensus binnen de werkgroep.

Tijdens plenaire vergaderingen werden de teksten besproken en geaccordeerd na verwerking van het commentaar. De door de werkgroep geaccordeerde conceptrichtlijn is vervolgens voor commentaar aangeboden aan de betrokken beroeps- en patiëntenverenigingen. Na de verwerking van dit commentaar is een definitief concept van de richtlijn op 27 mei 2015 door de werkgroep vastgesteld. De definitieve versie van de richtlijn is op 29 september 2015 vastgesteld.

Wetenschappelijke onderbouwing

Er is gewerkt volgens de methodiek van het adviesrapport Medisch Specialistische Richtlijnen 2.0. Aangezien alle uitgangsvragen en publicaties betrekking hebben op validiteit, betrouwbaarheid en normering van diagnostische instrumenten, is afgezien van een gradering van de kwaliteit van bewijs. Hoewel voor het type uitgangsvragen en publicaties de toepassing van GRADE als beoordelingsystematiek niet goed toepasbaar is, is er wel voor gekozen om de opbouw van hoofdstukken volgens het GRADE-format te doen. Dit betekent dus dat na de beschrijving van de toegepaste zoek- en selectiemethode en de beschrijving van de studies een passage 'van bewijs naar aanbeveling' is opgenomen. Dit leidt tot de formulering van aanbevelingen, die volgens de GRADE-systematiek worden afgesloten met een rationale.

Bij analyse van de uitgangsvragen constateerde de werkgroep dat de meeste uitgangsvragen zich niet leenden voor een systematische zoekstrategie, om verschillende redenen:

- De werkgroep was van mening dat er over de diverse onderwerpen slechts beperkte literatuur beschikbaar is en dat de meeste beschikbare artikelen al in het bezit waren van de werkgroep;
- De meeste gepubliceerde artikelen hebben de uitgangsvragen in deze richtlijn niet als uitgangsvraag / hypothese. Veel antwoorden op de vragen kunnen alleen verkregen worden door analyse van de resultaten in de kantlijn van het artikel. De meeste artikelen zouden daarom wellicht niet gevonden zijn met 'search terms' of er zouden zoveel artikelen gevonden worden dat de selectieprocedure eindeloos veel tijd in beslag zou gaan nemen, zonder dat dit vermoedelijk belangrijke consequenties zou hebben voor de conclusies of aanbevelingen;
- Over geen van de onderwerpen zijn *randomized placebo-controlled trials* beschikbaar: dit maakt dat de sterkte van de aanbevelingen altijd lager is dan graad A.

Om bovenstaande redenen is gekozen voor een meer pragmatische aanpak, waarvan een grotere opbrengst werd verwacht. Voor het hoofdstuk over 'waarde sensibilisatieonderzoek' is een systematische search uitgevoerd. De *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI) heeft over dit onderwerp begin 2014 een review gepubliceerd. Hiervan is gebruik gemaakt.

Voor de andere onderwerpen/hoofdstukken is als alternatieve methode gekozen om in de artikelen die de werkgroep al bezat, de artikelen van de referenties te beoordelen (*snowballing*) en na te gaan of er nog artikelen gemist werden, en om te kijken naar richtlijnen. Daarbij is gezocht in relevante databases, zoals de Cochrane Library, Medline, Embase. Bij elke uitgangsvraag in de richtlijn is de daar toegepaste zoekstrategie kort beschreven; deze is opvraagbaar bij het CBO. Naast de literatuur uit de search zijn er bij een aantal vragen ook publicaties meegenomen uit de archieven van de werkgroepleden, mits zij aan de inclusiecriteria voldeden. Publicaties die niet voldeden aan de inclusiecriteria werden niet gebruikt voor de wetenschappelijke onderbouwing, maar eventueel in het kader van het professionele perspectief besproken als onderdeel van 'Van bewijs naar aanbeveling'.

Consensus

Binnen de werkgroep Voedselprovocatie zijn voldoende disciplines en gezaghebbende experts vertegenwoordigd om de bereikte consensus over de aanbevelingen autoriteit te geven. Daarnaast zullen de standpunten van experts in recent gepubliceerde nationale/internationale richtlijnen en 'position papers' geïncorporeerd worden. Hierbij wordt rekening gehouden met de implementeerbaarheid. De aanbevelingen moeten immers een leidraad bieden voor de praktijkvoering van de medisch specialist, opdat de best beschikbare zorg aan de patiënt geboden wordt.

Totstandkoming van de aanbevelingen

Voor het komen tot een aanbeveling zijn er naast het wetenschappelijk bewijs ook andere aspecten van belang, bijvoorbeeld balans van gewenste en ongewenste effecten, belasting van een provocatie, patiëntvoorkeuren, professioneel perspectief, beschikbaarheid van speciale technieken of expertise, organisatorische aspecten, maatschappelijke consequenties en kosten.

Ter inventarisatie van het professioneel perspectief werden ook buitenlandse richtlijnen aangaande de diagnostiek, behandeling, begeleiding en beoordeling van voedselallergie/voedselprovocatie geraadpleegd. Hiervoor is gezocht in de databases van de US National Guideline Clearinghouse (www.guideline.gov) en het Guidelines International Network (www.g-i-n.net).

Deze aspecten worden besproken na de 'Conclusie' onder het kopje 'Van bewijs naar aanbeveling'. De uiteindelijk geformuleerde aanbeveling is het resultaat van het beschikbare bewijs in combinatie met de overige overwegingen. Het volgen van deze procedure en het opstellen van de richtlijn in dit format heeft als doel de transparantie van de richtlijn te vergroten. Door aan de aanbeveling een rationale toe te voegen werd getracht deze transparantie te effectueren. Het bood ruimte voor een efficiënte discussie tijdens de werkgroepvergaderingen en vergroot bovendien de helderheid voor de gebruiker van de richtlijn.

De sterkte van aanbevelingen is een combinatie van het beschikbare bewijs en de overige aspecten die door de werkgroep van belang werden geacht. De werkgroep heeft ervoor gekozen om dit in de aanbevelingen terug te laten komen door consequent twee formuleringen te gebruiken:

- Aanbevolen wordt (sterke aanbeveling)
- Overwogen kan worden om (zwakke aanbeveling).

1.9 Disseminatie en implementatie

In de verschillende fasen van de richtlijnontwikkeling is geprobeerd rekening te houden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. Daarbij is expliciet gelet op factoren die de invoering van de richtlijn in de praktijk kunnen bevorderen of belemmeren. Daarnaast is er een patiëntenversie van de richtlijn ontwikkeld. De richtlijn wordt verspreid onder alle relevante beroepsgroepen, patiëntenorganisaties en onderwijsinstellingen. Er wordt aandacht voor de richtlijn gevraagd via publicaties in tijdschriften en websites van de verschillende verenigingen. Ook is de richtlijn te downloaden vanaf de website van het CBO: www.cbo.nl.

1.10 Juridische betekenis richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van 'gemiddelde patiënten', kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, moet dit beargumenteerd, gedocumenteerd en, waar nodig, in overleg met de patiënt worden gedaan.

1.11 Herziening van de richtlijn

Uiterlijk in 2019 wordt door de NVvA, na raadpleging van of op advies van aan de richtlijn participerende verenigingen, bepaald of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om (delen van) de richtlijn te herzien. De geldigheid van de huidige richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn om een herzieningstraject te starten.

1.12 Financiering

De richtlijn is gefinancierd met het gealloceerde budget van de stichting Kwaliteitsgelden Medisch specialisten (SKMS) dat bestemd is voor de individuele projecten van de NVvA.

1.13 Enquêtes

De werkgroep heeft voorafgaande aan de richtlijn knelpunten geïdentificeerd. Om na te gaan of er nog knelpunten ontbraken, zijn er 2 landelijke enquêtes uitgevoerd. Er is in november 2012 een digitale enquête verspreid onder artsen, diëtisten en overige leden van de Nederlandse Vereniging voor Allergologie (NVvA) en de sectie kinderallergologie van de Nederlandse Vereniging van Kindergeneeskunde (NVK-SKA). Een tweede enquête is gestuurd aan degene die aangesloten zijn bij de Stichting Voedselallergie (SVA) en het Nederlands Anafylaxis Netwerk (NAN).

Enquête voor artsen en diëtisten

De enquête bedoeld voor gezondheidswerkers is gestuurd aan 246 artsen, diëtisten en overige leden van de NVvA en NVK-SKA. In totaal hebben 83 personen deze enquête ingevuld, van wie 78 arts, diëtist of overig lid waren (5 respondenten hadden niets ingevuld en zijn niet meegenomen in de analyse). In totaal waren er 71 artsen die provocaties aanvragen binnen hun eigen ziekenhuis. Het betreft voornamelijk kinderartsen, allergologen en dermatologen. Slechts een paar artsen gaf aan geen provocaties te doen in het eigen ziekenhuis. Dit resultaat kan het gevolg zijn van het feit dat de artsen die geen voedselprovocaties aanvragen, minder gemotiveerd waren deze enquête in te vullen. Daarnaast kan het zijn dat de meeste artsen die geen voedselprovocaties aanvragen, geen lid zijn van NVvA of NVK-SKA en dus geen onderdeel uitmaken van dit onderzoek. De vraag of er veel artsen zijn in andere ziekenhuizen die wel graag provocaties willen doen, maar dit door bepaalde belemmeringen niet kunnen doen, kan dan ook niet beantwoord worden.

De 71 artsen die provocaties uitvoeren werken in 41 verschillende ziekenhuizen. In Nederland zijn in totaal 92 ziekenhuisorganisaties, waarvan 8 academische instellingen, met in totaal 132 ziekenhuislocaties en 97 buitenpoliklinieken (bron Nationale atlas volksgezondheid, september 2012).

Enquête voor patiënten en ouders van kinderen die provocaties ondergingen

De enquête bedoeld voor patiënten of ouders of wettelijke vertegenwoordigers van kinderen die een voedselprovocatie hebben ondergaan, is gestuurd naar 1.600 leden van de SVA en 1.216 ondersteuners van het NAN. Tevens is de link van de digitale enquête getwitterd naar 950 volgers van de SVA. In totaal hebben 418 personen de enquête ingevuld. De respons was daarmee 11% (en 19% als de 950 volgers van Twitter niet meegenomen worden).

De enquête was bedoeld voor degenen die de afgelopen jaren een provocatie ondergingen of als ouder/begeleider van een kind bij de provocatie aanwezig waren. Het is onbekend welk percentage van de leden van het NAN of SVA dit betreft. Daarom is het werkelijke responspercentage onbekend, maar ongetwijfeld veel hoger dan de genoemde 19%. Van de 418 personen die de enquête invulden onderging 33% zelf de provocatie, begeleidde 64% hun eigen kind bij de provocatie en begeleidde 3% een kind bij de provocatie waarvan hij/zij niet de ouder was.

De uitkomsten van de enquête worden besproken in de inleiding van de verschillende hoofdstukken voor zover van toepassing op het betreffende hoofdstuk.

1.14 Introductie op sensibilisatietests en voedselprovocaties

Gouden standaard

De dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie (DBPGVP) is de gouden standaard van de voedselallergiediagnostiek. Een DBPGVP is een test waarbij een patiënt één keer een voedingsmiddel inneemt waar hij mogelijk allergisch voor is (verum), en één keer een placebo, waarbij het voedingsmiddel zodanig is gemaskeerd dat noch de patiënt, noch degene die de uitslag beoordeelt, kan waarnemen wanneer het verum en wanneer de placebo is ingenomen. De blinding wordt in de regel pas verbroken ten minste één dag na het einde van de provocatie. Het is echter niet altijd mogelijk en soms misschien initieel onnodig om een voedingsmiddel dubbelblind toe te dienen; dan is de open voedselprovocatie (OVP) het alternatief. Een negatieve uitkomst of sterk overtuigende uitkomst van een OVP kan ook voldoende bewijzend zijn voor de afwezigheid, respectievelijk aanwezigheid van allergie.

Sensibilisatietests

Wanneer een patiënt een voedingsmiddel (allergeen) nooit heeft ingenomen, maar op basis van bepaalde kenmerken een verhoogd risico loopt op een allergische reactie bij inname van dit voedingsmiddel, wordt vaak sensibilisatieonderzoek in de vorm van een huidpriktest (SPT) of serologische bepaling van specifiek IgE (sIgE) gedaan. Door de uitkomsten van SPT en sIgE af te zetten tegen de uitkomsten van de DBPGVP kunnen sensitiviteit en specificiteit van deze sensibilisatietests worden bepaald. De sensibilisatietest is hierbij de indextest en de DBPGVP de referentietest. Vervolgens kunnen aan de hand van specificiteit en sensitiviteit afgeleide uitkomstmaten als *likelihood ratios* berekend worden.

Als de prevalentie van allergie voor een bepaald allergeen bekend is, kunnen vervolgens ook positief en negatief voorspellende waarden van de sensibilisatietests berekend worden. Bij ontbreken van een anamnese voor een bepaald allergeen zou de diagnose voedselallergie bij bepaald percentage patiënten kunnen worden gesteld of verworpen als de uitkomst van de sensibilisatietest voor dit allergeen een positieve (PVW), respectievelijk negatieve voorspellende waarde (NVW) van 100% heeft. Een provocatie is dan niet nodig als de waarde van het sensibilisatieonderzoek bij een patiënt hoger is dan de afkapwaarde met een PVW van 100%, of lager dan de afkapwaarde met een NVW van 100%. Of sensibilisatietests de relatief dure en arbeidsintensieve provocatie in bepaalde gevallen kunnen vervangen, zal worden besproken in hoofdstuk 2.

Voedselprovocatie

Als een patiënt overtuigend of in het geheel niet reageert op een voedselprovocatie, dan kan de aanwezigheid of afwezigheid van allergie adequaat worden vastgesteld. Zoals bij iedere test bestaat er echter ook altijd een kans dat de uitkomst van de voedselprovocatie fout-positief, fout-negatief of onbeslist is (zie tabel 1.1). De DBPGVP wordt beschouwd als de gouden standaard van de voedselallergiediagnostiek, omdat de blinding van het provocatiemateriaal de kans op een fout-positieve of onbesliste uitkomst zo klein mogelijk maakt. Naast fout-negatieve, fout-positieve en onbesliste uitkomsten kunnen ook nog andere, ongewenste uitkomsten optreden, te weten ernstige reacties met blijvende lichamelijke of psychische schade voor de patiënt.

Omdat de DBPGVP de referentietest is, kunnen de uitkomsten van de DBPGVP niet meer afgezet worden tegen een nog betere test en kunnen de precieze aantallen fout-positieve, terecht positieve, fout-negatieve en terecht negatieve provocatie-uitkomsten niet exact vastgesteld worden. Specificiteit, sensitiviteit, *likelihood ratios*, positief en negatief voorspellende waarden van de DBPGVP zijn dan ook niet te bepalen. Uit onderzoek en ervaring weet men dat fout-positieve, fout-negatieve en onbesliste uitkomsten voorkomen. Wat men kan doen om de kans op een fout-positieve, fout-negatieve, onbesliste of ongewenste uitkomst van de provocatie zo klein mogelijk te maken, wordt besproken in de hoofdstukken volgend op de waarde van het sensibilisatieonderzoek.

Een provocatie is pas geslaagd als de patiënt het allergeen waarmee geprovoceerd werd met succes weet te vermijden of te introduceren. Hoofdstuk 9 gaat over wat men kan doen om het beleid na de provocatie te optimaliseren.

Tabel 1.1. 2x2-tabel: EP, EN, FP en FN uitkomsten van de DBPGVP

	Allergisch	Niet allergisch
Positieve DBPGVP	Echt positief (EP)	Fout-positief (FP)
Negatieve DBPGVP	Fout-negatief (FN)	Echt negatief (EN)

Fout-negatieve uitkomst

Van een fout-negatieve uitkomst is sprake als de patiënt niet reageert tijdens de provocatie, maar toch weer allergische klachten krijgt na introductie thuis. Er zijn verschillende oorzaken voor een fout-negatieve uitkomst die zullen worden besproken. In de praktijk zijn de percentages waar negatieve uitkomsten niet goed bekend.

Fout-positieve uitkomst

Van een fout-positieve uitkomst is sprake als de patiënt reageert met overtuigende objectieve klachten tijdens de provocatie en toch niet allergisch blijkt te zijn. Of hij toch niet allergisch is, kan alleen aan het licht komen als hij per ongeluk het positief getest voedingsmiddel binnenkrijgt en dan niet reageert. De oorzaken van een

fout-positief resultaat zijn niet bekend, maar aangetoond is dat placeboreacties, ook met objectieve klachten, tijdens DBPGVP's frequent voorkomen.

Onbesliste uitkomst

Van een besliste uitkomst is sprake als een patiënt tijdens een open provocatie niet reageert of ernstige objectieve klachten vertoont. Van een besliste dubbelblinde provocatie is sprake als de patiënt op de verumdag reageert met ernstige objectieve of met progressieve milde allergische klachten en niet op de placebodag, alleen op de placebodag reageert of beide dagen niet reageert. In alle andere gevallen is sprake van een onbesliste uitkomst. Dat is bijvoorbeeld het geval:

- Wanneer er sprake is van slechts één subjectieve klacht of van subjectieve klachten die niet persisteren of niet toenemen bij de volgende stappen;
- Wanneer er pas na de laatste stap subjectieve klachten optreden;
- Wanneer er niet-typische allergische klachten optreden;
- Wanneer de patiënt reageert op dezelfde dosisstap op de verumdag en de placebodag met klachten die vergelijkbaar zijn wat betreft de aard en ernst.

Ongewenste uitkomst

Van een ongewenste uitkomst is sprake als de patiënt een ernstige reactie vertoont, die langdurige observatie en opname nodig maakt of blijvende lichamelijk of psychisch letsel of zelfs overlijden tot gevolg heeft. Een provocatietest waarbij frequent dergelijke ongewenste reacties ontstaan, is geen acceptabele test. Om de kans op een ongewenst uitkomst te verkleinen, zou men eerder kunnen stoppen, maar dat houdt het risico in van meer fout-positieve uitkomsten.

1.15 Leeswijzer

De middelen die men heeft om de kans op fout-negatieve, fout-positieve en ongewenste uitkomsten te verkleinen en overbodige provocaties te voorkomen, worden in de afzonderlijke hoofdstukken besproken en zijn weergegeven in tabel 1.2.

In [hoofdstuk 2](#) wordt ingegaan op de voorspellende waarde van HPT, sIgE-bepaling en *component resolved diagnostics* (CRD) en op predictiemodellen voor de uitkomst van de provocatie. Als in bepaalde gevallen de voorspellende waarde van sensibilisatieonderzoek op een positieve of negatieve uitkomst 100% is, dan kunnen provocaties daarbij misschien vermeden worden.

In [hoofdstuk 3](#) wordt ingegaan op de indicaties en contra-indicaties van provocaties. Door een goede indicatiestelling kunnen provocaties vermeden worden als op basis van de anamnese of van anamnese in combinatie met sensibilisatieonderzoek al vastgesteld kan worden of er wel of niet sprake is van allergie. Aangegeven wordt in welke situaties sprake is van absolute contra-indicaties en wat te doen bij een relatieve contra-indicatie. Door patiënten met absolute contra-indicaties niet te provoceren en door extra maatregelen te treffen bij patiënten met blijvende relatieve contra-indicaties, kan het aantal onbesliste en ernstige reacties beperkt worden.

In [hoofdstuk 4](#) wordt aangegeven hoe men tot de keuze voor een open of dubbelblinde provocatie kan komen. De kans op een fout-positieve of onbesliste uitkomst is kleiner als men voor een DBPGVP kiest. Alleen wanneer de kans op een negatieve uitkomst hoog is, zou uit overwegingen van efficiëntie initieel voor een OVP gekozen kunnen worden. Daarnaast zijn van een aantal allergenen geen gevalideerde DBPGCP-recepten voorhanden.

In [hoofdstuk 5](#) wordt besproken of patiënten met een hoog en met een laag risico op ernstig reageren tijdens provocatie kunnen worden onderscheiden. Als dat mogelijk is, kan met aanvullende eisen aan personeel of setting de kans op ongewenste uitkomsten misschien worden verkleind.

In [hoofdstuk 6](#) wordt besproken aan welke voorwaarden recepten, bereidingsplek, distributie en opslag van het provocatiemateriaal moeten voldoen en hoe de blinding van de recepten voor DBPGVP's moet zijn

gevalideerd. Door gebruik van gevalideerde recepten, waarbij de bereiding niet tot verlies van allergeniciteit mag hebben geleid, kan de kans op een fout-negatieve of fout-positieve uitkomst beperkt worden.

Tabel 1.2. Leeswijzer¹

Hoofdstukken	Provocatie overbodig	Uitkomsten provocatie					
		EP	FP	EN	FN	Onbeslist	Ongewenst
H2: waarde sensibilisatie onderzoek	✓						
H3: (Contra-) indicaties	✓					✓	✓
H4: Keuze tussen OVP en DBPGVP			✓			✓	
H5: Risico-inschatting							✓
H6: Receptuur voor OVP en DBPGVP			✓		✓		
H7: Optimaal provocatieschema					✓		✓
H8: Stopcriteria		✓	✓	✓	✓	✓	

¹ EP: echt positief; FP: fout-positief; EN: echt negatief; FN: fout-negatief.

In hoofdstuk 7 wordt het optimale provocatieschema besproken. Besproken wordt uit hoeveel stappen een provocatieschema kan bestaan, welke dosis per stap gegeven kan worden, hoe groot het tijdsinterval tussen de stappen kan zijn en hoeveel allergeen de hoogste dosisstap moet bevatten om het aantal ongewenste en fout-negatieve uitkomsten zo laag mogelijk te houden.

In hoofdstuk 8 worden de stopcriteria van de voedselprovocatie gegeven. Te strenge stopcriteria leiden tot een hoger percentage ongewenste uitkomsten, te milde criteria tot een hoger percentage fout-positieve en onbesliste uitkomsten. Tevens wordt besproken hoe de uitkomsten van beide provocatiedagen van de DBPGVP geïnterpreteerd moeten worden en wanneer sprake is van een onbesliste uitkomst.

In hoofdstuk 9 wordt besproken hoe het beleid na een provocatie met negatieve of positieve uitkomst eruit kan zien. In de praktijk blijkt dat een negatieve provocatie vaak niet gevolg wordt door een introductie: dat kan verschillende redenen hebben. De redenen van mislukte introducties en de mogelijkheden om het percentage succesvolle introducties te verhogen komen aan bod. Tevens worden adviezen gegeven voor begeleiding na een positieve provocatie.

Tot slot worden in hoofdstuk 10 allerlei adviezen gegeven over de aanvraag van de provocatie, hoe men de patiënt kan inlichten en instrueren voorafgaande aan de provocatie, de begeleiding tijdens de provocatie, de observatieduur na de laatste stap van de provocatie en na een reactie, en de vervolgspraken.

Hoofdstuk 2. Plaatsbepaling van sensibilisatietests bij de diagnostiek van voedselallergie

Vragen

- Wat is de negatieve voorspellende waarde van het sensibilisatieonderzoek (huidpriktest of serologische bepaling van sIgE) voor de uitkomst van de provocatie?
- Wat is de positief voorspellende waarde van het sensibilisatieonderzoek (huidpriktest of serologische bepaling van sIgE) voor de uitkomst van de provocatie?
- Wat is de positief voorspellende waarde van de specifieke-IgE-bepaling tegen componenten van pinda en hazelnoot voor de uitkomst van de provocatie?
- Wat is de positief voorspellende waarde van predictiemodellen voor de uitkomst van de provocatie?

2.1 Achtergrond

Voor- en nadelen voedselprovocatietest

De DBPGVP wordt beschouwd als de gouden standaard voor het stellen van de diagnose IgE-gemedieerde voedselallergie. Voedselprovocatie is echter een relatief arbeidsintensieve en kostbare test en het optreden van een ernstige allergische reactie tijdens provocatie valt niet volledig uit te sluiten (zie hoofdstuk 4).

Positief en negatief voorspellende waarden van sensibilisatietests

Na een recente acute ernstige reactie op inname van een enkelvoudig allergeen in combinatie met een positieve sensibilisatietest kan de diagnose allergie met voldoende zekerheid gesteld worden zonder aanvullende provocatietest. Bij slechts een minderheid van de patiënten is er echter sprake van een dergelijke situatie. Bij de meeste patiënten ontbreekt een anamnese, ontbreken relevante gegevens over de aard van de reactie en het tijdsbeloop of zijn de klachten of het tijdsbeloop minder kenmerkend voor een allergische reactie.

Als een patiënt gesensibiliseerd is voor een allergeen maar niet duidelijk is of hij dit allergeen regelmatig binnenkrijgt omdat het verborgen is in de voeding kan een voedseldagboek soms een handig hulpmiddel zijn om hier achter te komen. In een dagboek waarbij patiënt exact noteert welk product van welk merk hij heeft gegeten en of hij klachten kreeg kan de relatie tussen blootstelling en optreden klachten soms inzichtelijker gemaakt worden. Als hieruit ook blijkt dat een bepaald allergeen niet wordt ingenomen dan moet de klinische relevantie van de sensibilisatie meestal middels een provocatie vast gesteld worden tenzij met zeer grote zekerheid met sensibilisatie onderzoek alleen een allergie kan worden vastgesteld.

In dit hoofdstuk wordt nagegaan of er afkapwaarden te vinden zijn bij huidtesten en serologisch onderzoek met verschillende allergenen en componenten waarboven de kans op allergie als aangetoond middels een dubbelblinde provocatie 95% of hoger is of afkappunten waaronder de kans op allergie afwezig is. Wat met componenten wordt bedoeld, staat toegelicht in bijlage 2.2.

Voor een positieve voorspellende waarde voor de uitkomst van de provocatie (PVW) van 95% wordt gekozen omdat verwacht wordt dat voor de meeste allergenen en componenten geen PVW van 100% bereikt kan worden. Voor de enkele allergenen waarbij wel een PVW van 100% gevonden kan worden, is de bijbehorende afkapwaarde van de sensibilisatietest vermoedelijk zo hoog, dat slechts weinig patiënten een waarde gelijk aan of hoger dan deze waarde hebben. Voor een negatief voorspellende waarde (NVW) van 100% is gekozen, omdat het niet acceptabel is dat een bepaald percentage patiënten onterecht als niet-allergisch wordt bestempeld, vanwege het risico dat zij dan lopen op een acute ernstige reactie in de thuissituatie. In bijlage 2.3 wordt verder ingegaan op wat verstaan wordt onder positief en negatief voorspellende waarden en *likelyhood ratios*.

De vervolgvraag die beantwoordt moet worden als een afkapwaarde met een PVW van 95% of een NPW van 100% beschikbaar is, is of de diagnose allergie gesteld (of verworpen) mag worden zonder provocatie bij een patiënt die positief test op een allergeen in een sensibilisatietest met een waarde hoger (of lager) dan deze afkapwaarde, en die nog nooit blootgesteld is aan dat allergeen. Het eerste probleem hierbij is dat dat de gevonden afkapwaarden alleen geldig zijn voor de onderzochte populatie. Doordat de populatie die een

individuele arts ziet, altijd in meerdere of mindere mate verschilt van de onderzochte populatie, kan nooit gezegd worden of bij dezelfde afkapwaarde in de eigen populatie ook een PVW van 95% of een NPV van 100% hoort.

Als ervoor gekozen wordt om bij patiënten die bij het sensibilisatieonderzoek hoger scoren dan de afkapwaarde met een PVW van 95%, geen provocatietest te doen, dan wordt een klein, onbekend percentage patiënten bestempeld als allergisch, terwijl zij dat niet zijn. Deze patiënten krijgen dan ten onrechte het advies een allergeen strikt te vermijden. Als het een veelvoorkomend allergeen is dat lastig te vermijden is, of om het enige allergeen waarvoor de patiënt een epinefrine auto-injector bij zich moet dragen, dan is het de vraag of het acceptabel is om dat kleine percentage niet-allergische patiënten als allergisch te bestempelen.

Sensibilisatieonderzoek wordt vaak gedaan bij kinderen met een verhoogd risico op voedselallergie. Het gaat dan om kinderen die voedselallergie hebben of fors eczeem of eerstegraadsfamilieleden met voedselallergie. Bij het ontbreken van een acute reactie in de anamnese en negatief sensibilisatieonderzoek kan de verdenking op voedselallergie vervallen en kan het allergeen veilig thuis geïntroduceerd worden. Bij een gering positieve test bestaat er echter altijd een kleine kans dat die toch klinisch relevant is, ook al is de waarde lager dan in de literatuur gegeven afkapwaarde voor een NVW van 100%. Een onbekend aantal patiënten loopt dan risico op acute reacties bij introductie thuis, die voorkomen hadden kunnen worden als in al deze gevallen provocaties zouden zijn gedaan.

Samenvattend is de vraag in dit hoofdstuk of men voor maximale zekerheid wil gaan, en dan zijn waarschijnlijk altijd dubbelblinde provocaties nodig om voedselallergie vast te stellen, of dat men een accepteert dat een onbekend percentage patiënten zonder allergie, met een sensibilisatiewaarde boven de afkapwaarde voor een PVW van 95%, toch de diagnose voedselallergie krijgt. Als niet iedereen geprovoceerd kan worden omdat de capaciteit tekortschiet of de kosten van de gezondheidszorg daarmee te hoog zouden worden, zou een sensibilisatietest waarbij de uitslag boven de PVW van 95% uitkomt, voorlopig als op een na beste test gebruikt kunnen worden. Dit mag echter niet als excuus gebruikt worden om de capaciteit niet te hoeven uitbreiden.

Enquête

Een vraag in de door de werkgroep verzonden enquête was of provocaties in de regio binnen een redelijke termijn gedaan kunnen worden. Een lange wachttijd en de onmogelijkheid om alle allergenen te kunnen provoceren kunnen duiden op een tekortschietende capaciteit. De enquête werd gestuurd aan 246 artsen, diëtisten en overige leden van de NVvA en NVK-SKA. 83 personen vulden de enquête in, onder wie 71 artsen die in hun eigen ziekenhuis zelf provocaties aanvragen. Het betrof voornamelijk kinderartsen, allergologen en dermatologen. Deze 71 artsen werken in 41 verschillende ziekenhuizen. In Nederland zijn in totaal 92 ziekenhuisorganisaties, waarvan 8 academische instellingen, met in totaal 132 ziekenhuislocaties en 97 buitenpoliklinieken (bron Nationale Atlas Volksgezondheid, september 2012).

In 19 van de 41 ziekenhuizen worden meer dan 50 provocaties per jaar gedaan, in 9 ziekenhuizen tussen 25 en 50 per jaar en in 6 ziekenhuizen minder dan 25 per jaar. De vraag is door 2 ziekenhuizen niet beantwoord. Van de 71 artsen die provocaties aanvragen, deden 33 artsen dat voor elk voedingsmiddel en 21 artsen alleen voor voedingsmiddelen waarvoor gevalideerde recepten voor dubbelblinde provocaties bestaan, zoals voor melk, kippenei, noten en pinda. Verder vragen 12 artsen alleen provocaties aan voor kippenei en melk. Vijf artsen gaven geen antwoord. De wachttijd tussen de aanvraag en het uitvoeren van de provocatie is bij 48% van de artsen minder dan een maand en bij 44% tussen 1 en 6 maanden. Ongeveer 1% van de artsen heeft een wachttijd langer dan 6 maanden.

Samenvattend lijken het aantal ziekenhuizen waar een provocatie gedaan kan worden en de spreiding ervan over Nederland voldoende groot, met uitzondering van de provincies Friesland, Zeeland en Limburg. Niet in elk ziekenhuis vinden echter provocaties plaats voor elk allergeen en bij enkele ziekenhuizen bestaat een lange wachttijd. Dit betekent dat provocaties voor de allergenen waarvoor patiënten het meest frequent allergisch zijn, niet altijd gedaan kunnen worden in het eigen ziekenhuis of in de eigen regio.

2.2 Methode

Er is literatuur onderzoek gedaan naar sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarden van:

1. De HPT met voedingsextract;
2. Serologische bepaling van sIgE tegen voedingsextract;
3. Serologische bepaling van sIgE tegen allergeencomponenten van het extract (CRD);
4. Predictiemodellen.

Sensitiviteit en specificiteit van SPT en sIgE

Om de uitgangsvraag met betrekking tot sensitiviteit en specificiteit van SPT en sIgE te beantwoorden, is gebruik gemaakt van de systematische review uitgevoerd namens de EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Group in 2013, *The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis*. Deze studie is geselecteerd omdat dit de enige systematische review is waarbij de diagnostische accuratesse van SPT en sIgE met extracten en allergeencomponenten is afgezet tegen de gouden standaard, de DBPGVP. De accuratesse wordt in deze review weergegeven als de optimale afkapwaarde waarbij het discriminerend vermogen tussen patiënten die wel en niet allergisch zijn, maximaal is. Ook de bij deze afkapwaarde horende sensitiviteit en specificiteit zijn gegeven. Deze methode is vooral geschikt om tests onderling met elkaar te vergelijken. Voor deze review werden artikelen gezocht in de volgende databases: Cochrane Library, inclusief Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Database of Reviews of Effectiveness (DARE), CENTRAL (Trials), Methods Studies; Health Technology Assessments (HTA), Economic Evaluations Database (EED), MEDLINE (OVID), Embase (OVID), CINAHL (Ebscohost), ISI Web of Science (Thomson Web of Knowledge); TRIP Database (www.tripdatabase.com); Clinicaltrials.gov (NIH web). Niet-Engelstalige artikelen werden meegenomen en wanneer mogelijk geschikt bevonden vertaald.

De volgende studies werden geïnccludeerd:

- Prospectieve, retrospectieve, *cross-sectional* en *case-control* studies;
- Studies met kinderen en volwassenen met verdenking op allergie voor koemelk, kippenei, tarwe, soja, pinda, noten, vis of schelp- en schaaldieren;
- Studies waarin de indextest de SPT en/of de sIgE is;
- Studies waarin de referentietest de DBPCFC is en ten minste 50% van de deelnemers deze test heeft ondergaan;
- Zonder beperking op jaartal van publicatie.

De volgende studies werden geëxcludeerd:

- Studies waarbij deelnemers werden geselecteerd op basis van sensibilisatie;
- Studies waarbij niet de aantallen echt positieven, echt negatieven, fout-positieven en fout-negatieven bepaald konden worden.

Twee reviewers beoordeelden onafhankelijk van elkaar de titels en abstracts van de gevonden artikelen. Als een artikel potentieel geschikt was, werd het volledige artikel beoordeeld en geïnccludeerd of geëxcludeerd. Uit de geïnccludeerde artikelen werden de benodigde data geëxtraheerd. Het risico van aanwezigheid van bias werd bepaald met QUADAS-2. In geval van discrepantie tussen beide reviewers werd steeds consensus bereikt. De data die uit de studies werden geëxtraheerd, betroffen patiëntenkarakteristieken en de percentages echt positieve, echt negatieve, fout-positieve en fout-negatieve uitkomsten. Resultaten werden weergegeven in 2x2-tabellen per allergeen per studie. Als de 2x2-data niet vermeld waren, werden ze gereconstrueerd uit de gerapporteerde sensitiviteit, specificiteit en *likelihood ratios* (zie bijlage 2.3 voor uitleg). De diagnostische accuratesse van elke indextest werd bepaald voor elk allergeen. Voor elke test werden sensitiviteit en specificiteit uitgezet in *forest plots*, gebruikt om onder meer de weergave in de variatie in sensitiviteit en specificiteit tussen individuele studies te beoordelen, en in ROC-curves voor de weergave van gecombineerde sensitiviteit en specificiteit en mate van betrouwbaarheid. Statische analyse werd uitgevoerd met Review Manager 5.2 (The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2012) en SAS-software (versie 9.2; SAS Institute, Cary, NC).

Positief en negatief voorspellende waarde van SPT, slgE, CRD en predictiemodellen

Naast de review heeft de werkgroep nog gezocht naar andere artikelen waarin de voorspellende waarde van en SPT, slgE tegen extract, allergeencomponenten (CRD) en predictiemodellen is weergegeven. De relevante artikelen zijn beperkt tot onderzoek bij mensen, gepubliceerd in de Engelse taal, tot en met 2014. De artikelen werden gevonden in de EMBASE-database.

De volgende zoektermen zijn gebruikt in EMBASE

('provocation test'/de OR provocation/de OR (provocati* OR ((challeng* OR stimulation*) NEAR/3 (test* OR food* OR oral)) OR dbpcfc OR OFC OR OFCs):ab,ti) AND ('prick test'/de OR 'skin test'/de OR 'immunoglobulin E'/de OR 'immunoglobulin blood level'/de OR 'antibody blood level'/de OR 'immunoglobulin E antibody'/de OR (((skin OR prick) NEAR/3 test*) OR 'immunoglobulin E' OR sige OR ige OR (Component* NEAR/3 diagnos*)):ab,ti) AND (prediction/de OR 'predictive value'/de OR probability/de OR 'sensitivity and specificity'/de OR 'diagnostic accuracy'/de OR 'diagnostic test accuracy study'/de OR 'diagnostic error'/exp OR 'correlation analysis'/de OR 'diagnostic value'/de OR (predict* OR probab* OR sensitiv* OR specificit* OR accura* OR confirm* OR underdiagnos* OR overdiagnos* OR misdiagnos* OR (diagnos* NEAR/3 (error* OR fail* OR value*)) OR (false NEXT/1 (negative* OR positive*)) OR proof OR correlat* OR useful*):ab,ti) AND ('food allergy'/exp OR food/exp OR grain/exp OR cooking/de OR meal/exp OR fish/exp OR (food OR cooking OR meal OR bran OR cacao OR chocolate OR cereal* OR bread OR buckwheat OR corn OR flour OR malt OR starch OR sago OR tapioca OR wheat OR dairy OR butter OR cheese OR milk OR egg OR fruit* OR gluten OR honey OR meat OR nut OR nuts OR almond OR cashew OR hazelnut* OR Macadamia OR pecan OR pistach* OR peanut* OR walnut* OR vegetable* OR tomat* OR soy* OR bean* OR fish OR sesame OR maize OR rice OR grain OR sunflower OR pumpkin OR 'Pine nut' OR spice* OR shrimp):ab,ti)

In totaal zijn 2382 studies gevonden, waarvan 23 voldeden aan onze inclusiecriteria:

- Studies met kinderen en volwassenen met verdenking op voedselallergie;
- Studies waarin de indextest de SPT en/of slgE (extract of allergeencomponenten) was, of een predictiemodel;
- Studies waarin de referentietest een voedselprovocatietest was;
- Zonder beperking op jaartal van publicatie;

De volgende studies werden geëxcludeerd:

- Studies waar de positief en negatief voorspellende waarden van SPT of slgE (extract en componenten) niet > 95% was.

Er zijn nog 6 extra artikelen gevonden door 'snowballing' die ook voldeden aan onze inclusiecriteria. Verder is gebruik gemaakt van *expert* opinion, omdat een systematische literatuurzoektocht geen volledig antwoord gaf op de onderzoeksvraag.

2.3 Bespreking wetenschappelijke literatuur

Optimale combinatie van sensitiviteit en specificiteit van SPT en slgE

In deze review werden na exclusie van duplicaten 6260 studies gevonden, waarvan 312 geschikt voor beoordeling van de volledige tekst. Uiteindelijk werden 24 studies, met in totaal 2831 deelnemers, geïnccludeerd. 17 studies zijn uitgevoerd in Europa. 22 studies betroffen cohortstudies, 2 betroffen *case-control* studies. In 21 studies waren alleen kinderen onder de leeftijd van 18 jaar geïnccludeerd. In 6 studies hadden alle patiënten eczeem. In 8 studies werden indextests gedaan met meer dan één allergeen. In de voor dit review geselecteerde studies werd de kans op bias door de reviewers per artikel beoordeeld, gebruikmakend van het QUADAS-2-instrument voor bepaling van kans op bias bij diagnostische tests. Het sterke punt van deze review (5) is dat gebruik is gemaakt van internationaal aanbevolen methoden voor identificatie van studies en instrumenten voor beoordeling van kwaliteit van de studies en voor het doen van de meta-analyse.

De beperkingen van de gevonden studies betreffen de slechte definiëring van in- en exclusiecriteria, het ontbreken van argumenten voor de gebruikte afkapwaarden en het ontbreken van informatie over de uitvoering van de tests.

Een andere beperking betreft de verschillende populaties waarin de indextest is uitgevoerd. Een derde van de studies werd uitgevoerd in een specifieke populatie: in 8 studies hadden de patiënten atopisch eczeem, in 3 astma. Deze verschillen in patiëntenkarakteristieken beperken de generaliseerbaarheid van de uitkomsten. Bij toepassing van het QUADAS-2-instrument bleek dat de meeste studies hoog scoren op het indexdomein 'applicability', waarmee wordt aangegeven dat de generaliseerbaarheid mogelijk beperkt is. De scores op de verschillende domeinen van de QUADAS-2-instrumenten van de geïncludeerde studies zijn in de review weergegeven. Tenslotte, hoewel de DBPGVP algemeen geaccepteerd is als de gouden standaard bij de diagnostiek van voedselallergie, wordt deze niet breed toegepast, met als gevolg dat 30% van de potentieel relevante studies moest worden geëxcludeerd.

In de review werden sensitiviteit en specificiteit van SPT en sIgE, afkomstig uit de individuele artikelen of berekend uit de gepubliceerde 2x2-data, per allergeen statistisch gepoold (pSens en pSpec). Wegens het ontbreken van prevalentiecijfers in de gepubliceerde studies konden de negatief en positief voorspellende waarden van SPT en sIgE echter niet berekend worden.

De resultaten van deze systematische review zijn weergegeven als de afkapwaarden waarbij sensitiviteit en specificiteit samen het hoogst scoren. Deze optimale combinatie van sensitiviteit en specificiteit zegt iets over het discriminerend vermogen van de test in het algemeen en maakt vergelijkbaarheid tussen tests mogelijk.

De gekozen grenswaarden voor SPT en sIgE waarbij specificiteit en sensitiviteit zijn berekend, is in veruit de meeste studies gelijk aan de ondergrens van wat nog als een positieve huidtest of sIgE wordt beschouwd (SPT > 3 mm, sIgE > 0,35 kU/l). De gepoolde sensitiviteit en specificiteit van SPT en sIgE voor koemelk, kippenei, pinda, tarwe en soja zijn samengevat in tabel 2.1. De sensitiviteit en specificiteit van de SPT en sIgE bepalingen van hazelnoot, schelp- en schaaldieren zijn niet gepoold omdat het aantal studies hiervoor te klein is.

Tabel 2.1. Gepoolde¹ sensitiviteit en specificiteit van SPT en sIgE

Allergeen	SPT		sIgE	
	pSens (spreiding)	pSpec (spreiding)	pSens (spreiding)	pSpec (spreiding)
Koemelk	88% (76-94)	68% (56-77)	87% (75-94)	48% (36-59)
Kippenei	92% (80-97)	58% (49-67)	93% (82-98)	49% (40-58)
Pinda	95% (88-98)	61% (47-74)	96% (92-98)	61% (47-72)
Tarwe	73% (56-85)	73% ((48-89)	83% (69-93)	43% (20-69)
Soja	55% (33-75)	68% (52-80)	83% (64-93)	38% (24-54)

Alle allergenen

In de artikelen, gebruikt in de review, lag de afkapwaarde van sIgE in de meeste gevallen bij 0,35 kU/l, en varieerde tussen 0,35 kU/l en 8,1 kU/l. De sensitiviteit van sIgE en SPT voor koemelk was vergelijkbaar, maar sIgE leverde 20% meer fout-positieve uitslagen dan de SPT. De verschillen in sensitiviteit en specificiteit tussen sIgE en SPT voor kippenei waren niet significant. De verschillen in sensitiviteit en specificiteit tussen sIgE en SPT voor pinda waren ook vergelijkbaar. De sIgE voor tarwe detecteerde gemiddeld 11 tarwe-allergische patiënten meer dan de SPT, maar leverde tegelijk ook 31 meer fout-positieve uitslagen op per 100 patiënten. De sIgE detecteerde gemiddeld 28 meer soja-allergische patiënten dan de SPT, maar leverde tegelijk ook 30 meer fout-positieve uitslagen per 100 patiënten op (6).

De lage specificiteit voor koemelk en kippenei blijkt in de praktijk ook uit het feit dat kinderen met allergie voor koemelk of kippenei vaak al over de allergie heen zijn gegroeid (aangetoond met een negatieve provocatie) voordat SPT of sIgE negatief is geworden. Hoe het komt dat veruit de meeste kinderen tolerant worden voor koemelk en kippenei, is niet bekend.

¹ "Poolen" kan verwijzen naar het combineren van gegevens, maar kan ook verwijzen naar het combineren van informatie in plaats van de ruwe data. Een van de meest voorkomende vormen van gebruik van pooling is bij het schatten van variantie. Als we verwachten dat populaties dezelfde variantie hebben, maar niet noodzakelijk hetzelfde gemiddelde, kunnen we de schattingen van de variantie berekenen op basis van monsters van de groepen en ze bundelen (met een gewogen gemiddelde) om een enkele schatting van de gemeenschappelijke variantie te krijgen.

De relatieve lage specificiteit voor pinda, hazelnoot, tarwe en soja kan verklaard worden doordat een groot aantal patiënten gesensibiliseerd is voor in deze voedingsmiddelen aanwezige kruisallergenen, zoals PR-10, profiline, CCD's en andere, meer voedselspecifieke maar klinisch niet relevante, allergenen in deze voedingsmiddelen. In één studie werd een zeer lage specificiteit gevonden, slechts 6%, voor SPT met commercieel verkregen extract van hazelnoot (6).

Hazelnoot

De sensitiviteit van sIgE voor hazelnoot lag in 3 studies tussen 75 en 99%, de specificiteit tussen 17 en 77%.

Vis en garnaal

De sensitiviteit van sIgE voor vis was in 2 studies 67 en 94%, de specificiteit 65 en 88%, bij verschillende grenswaarden. De sensitiviteit van sIgE voor garnaal was in één studie 100% (95%-BI 80-100%), de specificiteit 45% (95%-BI 23-68%), bij een afkapwaarde van 0,35 kU/l (6).

Tarwe en soja

De sensitiviteit van sIgE voor tarwe en soja is, anders dan die van de SPT, een stuk lager dan de specificiteit. De lage sensitiviteit is waarschijnlijk het gevolg van een lage hoeveelheid Tri a 19 (omega-5-gliadine) en Gly m 4 in het extract van tarwe en soja in de test (44,45). De relatieve lage specificiteit betekent dat er een groot aantal patiënten is dat een positieve allergietest (sIgE of SPT) heeft ondanks een negatieve provocatie.

PVW van SPT, sIgE, CRD en predictiemodellen

Er zijn 10 artikelen gevonden die gebruikt konden worden om de vraag te beantwoorden of een SPT of sIgE de provocatietest overbodig zou kunnen maken. De indextest was sIgE of SPT, de referentietest de voedselprovocatietest. De meeste studies zijn uitgevoerd bij kinderen en de kleinste populatie bestond uit 35 patiënten. De studies zijn in verschillende continenten uitgevoerd en betreffen dus zeer verschillende populaties. Het zijn voornamelijk prospectief uitgevoerde studies. Er zijn 15 artikelen gevonden over de sensitiviteit, specificiteit, PVW en NVW van de componenten. Deze studies betreffen de volgende allergenen: hazelnoot, pinda, kippenei, koemelk, soja, kiwi, wortel, knolselderij, garnaal en kers. Verder zijn er 3 retrospectieve studies gevonden over multivariabele modellen die de uitkomst van de provocatie zouden kunnen voorspellen. De kleinste onderzochte populatie bestond uit 100 patiënten. Alle 3 de studies betreffen onderzoek bij kinderen.

De overige studies toonden een PVW van > 95% voor koemelk, kippenei, pinda en hazelnoot bij grenswaarden voor de SPT variërend van 6-32 mm voor kippenei, 13-32 mm voor koemelk en 15-24 mm voor pinda. Van hazelnoot kon geen SPT-grenswaarde gevonden worden met een PVW > 95%. Voor sIgE lag de grenswaarde voor een PVW van > 95% in de verschillende studies voor kippenei tussen 5-10 mm, voor koemelk tussen 5-7 mm, voor pinda tussen 4-13 mm en voor hazelnoot > 8 mm (zie tabel 2.2 en 2.3). Beoordeling van kwaliteit heeft niet plaatsgevonden.

PVW 95% van sIgE met diverse allergenen

In tabel 4 worden sensitiviteit, specificiteit en PVW's van 95% en hoger van kippenei, koemelk, pinda en hazelnoot bij bepaalde grenswaarden van sIgE getoond.

PVW 95% van SPT met diverse allergenen

Voor de SPT geldt hetzelfde als voor sIgE (zie bovenstaande tekst). De sensitiviteit, specificiteit en hoogste PVW's en NVW's bij de verschillende grenswaarden van de kwaddelgrootte worden getoond in tabel 2.3.

Tabel 2.2. De sensitiviteit en specificiteit van sIgE van verschillende allergenen met een positief voorspellende waarde \geq 95%

<i>Kippenei</i>								
Auteur	Jaartal	Aantal patiënten	Populatie	Leeftijd (jaar)	sIgE-afkapp-waarde (kU/l)	Sens (%)	Spec (%)	PVW (%)
Sampson (6)	2001	100**	Allergie-centrum VS	Kinderen 0-14	6	64	90	96
Celik-Bilgili (43)	2005	41 186	Allergie-centrum Berlijn	Kinderen < 1 > 1	10,9 13,2	-	-	95%
<i>Koemelk</i>								
Auteur	Jaartal	Aantal patiënten	Populatie	Leeftijd (jaar)	sIgE-afkapp-waarde (kU/l)	Sens (%)	Spec (%)	PVW (%)
Sampson (6)	2001	100**	Allergie-centrum VS	Kinderen 0-14	32	34	100	100
Van der Gugten (7)	2008	213	Derdelijns-ziekenhuis Nederland	Kinderen 0-16	23			100
Yavuz (8)	2011	148	Turkije	Kinderen	13	98	39	95
<i>Pinda</i>								
Auteur	Jaartal	Aantal patiënten	Populatie	Leeftijd	SigE-afkapp-waarde (kU/l)	Sens (%)	Spec (%)	PVW (%)
Sampson (6)	2001	100**	Allergie-centrum VS	Kinderen 0-14	15	57	100	100
Maloney (9)	2008	324***	Kinder-ziekenhuis Colorado	Alle leeftijden 0-40	13	60	96	99
Nieuwaal (10)	2010	103	Derdelijns-ziekenhuis Nederland	Kinderen	24,1	48	98	95

**
Tot
aal
100
pati
ënt
en
(pro
voc
atie
s
met
kipp
enei
,
koe
mel
k,
pin
da,
vis,
soja
en
tar
we)

Tot
aal
196
pati
ënt

en (provocaties met pinda en noten)

Tabel 2.3. De sensitiviteit en specificiteit van SPT van verschillende allergenen met een positief voorspellende waarde $\geq 95\%$

<i>Kippenei</i>								
Auteur	Jaartal	Aantal patiënten	Leeftijd (jaren)	Populatie	Kwaddel-grootte (mm)	Sens (%)	Spec (%)	PVW (%)
Sporik (11)	2000	190	Kindere n	Derdelijns-allergie-centrum Australië	8			100
			≥ 2		6			100
Eigenman n (12)	1998	63	Kindere n	Klinisch onderzoeks-centrum USA	5			>95
Hill(13)	2001	820*	Kind (0-2)	Australië	6			100
Hill (14)	2004	377* 90*	Kind (≥ 2)	Australië	≥ 8	30	100	100
			Kind (< 2)		≥ 6	20	100	100
Cortot (15)	2011	47	Kindere n (2-17)		10			100
<i>Pinda</i>								
Auteur	Jaartal	Aantal patiënten	Leeftijd (jaren)	Populatie	Kwaddel-grootte (mm)	Sens (%)	Spec (%)	PVW (%)
Sporik (11)	2000	92 (N=74) (N=18)	Kind (≥ 2)	Derdelijns-allergie-centrum Australië	8			100
			Kind (< 2)		4			100
Eigenmann (12)	1998	35	Kinderen	Klinisch onderzoeks-centrum USA	6			> 95
Hill (13)	2001	820*	Kind (0-2)	Australië	4			100
Hill (14)	2004	377* 90*	Kind (≥ 2)	Australië	≥ 8	51	100	100
			Kind (< 2)		≥ 4	93	100	100
Ho (16)	2006	551 48	Kind (> 2)	Universitair allergie-centrum	≥ 8	30	99	96
			Kind (≤ 2)		≥ 4	74	100	100
Kagan (17)	2002	47	Kinderen	Kinderziekenhuis Montreal	≥ 13	26	100	100
<i>Hazelnoot</i>								
Auteur	Jaartal	Aantal patiënten	Leeftijd (jaar)	Populatie	Kwaddel-grootte (mm)	Sens (%)	Spec (%)	PVW (%)
Ho (16)	2006	58	Kinderen	?	≥ 8	8	100	100

*Totaal 820 kinderen (provocaties met kippenei, koemelk en pinda)

Pinda

Sinds enkele jaren is het mogelijk om sIgE tegen de afzonderlijke allergene eiwitten in pinda, ook wel componenten genoemd, te bepalen (ImmunoCap/ImmunoCAP ISAC). Tot dusver kan sIgE gemeten worden tegen de primaire pinda-eiwitten Ara h 1, Ara h 2, Ara h 3, Ara h 6 en Ara h 9 (bijlage 2.2, tabel 2.4).

Bij kinderen en volwassenen die worden verdacht van pinda-allergie, is de diagnostische waarde van sIgE tegen de verschillende pindacomponenten vergeleken met sIgE tegen pinda-extract (SPT). sIgE tegen Ara h 2 is een betere predictor dan de huidige gebruikte tests (sIgE tegen pinda-extract en SPT) en heeft de beste diagnostische waarde van alle pindacomponenten bij zowel kinderen als volwassenen in Noord- en Midden-Europa.

In een recent gepubliceerde review (bijlage 2.4) is te zien dat sIgE tegen Ara h 2 in derdelijnscentra een betere diagnostische waarde heeft dan SPT of sIgE tegen pinda-extract, uitgaande van de klinisch gebruikte grenswaarde van 0,35 kU/l (ImmunoCAP) of 0,3 ISU/l (ImmunoCAP ISAC) (18).

Een recente Nederlandse studie, die niet werd genoemd in de review (18), vond dat de diagnostische waarde van sIgE tegen Ara h 6 op populatieniveau gelijk is aan die van sIgE tegen Ara h 2 (41). Op individueel niveau echter had 5% van de personen tegenstrijdige uitslagen bij een grenswaarde van 0,3 ISU/l, wat mogelijk zou kunnen resulteren in een gemiste diagnose als slechts één van beide tests wordt gebruikt.

Met sIgE tegen Ara h 2 zijn bij studies uitgevoerd in het UMC Utrecht grenswaarden gevonden waarbij pinda-allergie (bij zowel kinderen als volwassenen) met zekerheid kan worden aangetoond en (alleen bij kinderen) met zekerheid kan worden uitgesloten. In een groep kinderen ouder dan 4 jaar die pindaprovocaties ondergingen, werd een PVW van 100% gevonden bij een afkapwaarde van 5,17 kU/l en een NVW van 100% bij een afkapwaarde van 0,07 kU/l (40). In totaal had 26% van de kinderen een waarde hoger dan 5,17 kU/l en 24% een lager dan 0,07 kU/l. Bij 50% kon de diagnose pinda-allergie dus adequaat gesteld of verworpen worden.

In een studie van Klemans et al. (53) in een volwassen populatie werd een PVW van 100% voor Ara h 2 gevonden bij een afkapwaarde van 1,75 kU/l. 28% van de volwassenen had een hogere waarde. De maximale NVW die kon worden bereikt, was 63%. De conclusie was dat Ara h 2 de beste voorspeller is van pinda-allergie, maar in een volwassen populatie niet gebruikt kan worden om pinda-allergie uit te sluiten.

In een recente publicatie van Beyer et al. (42) werd in een groep van 210 kinderen (mediane leeftijd 4,8 jaar) die provocaties ondergingen in verschillende ziekenhuizen in Duitsland, bij een afkapwaarde van 42,2 kU/l voor Ara h 2 een PVW van 95% gemeld. Wat opvalt, is dat deze afkapwaarde met een lagere PVW aanzienlijk hoger ligt dan de waarde die in het UMC Utrecht werd gevonden. In het artikel wordt een overzicht gegeven van de gepubliceerde afkapwaarden voor Ara h 2 met een maximale PVW. In geen van de studies was een afkapwaarde van Ara h 2 gevonden met een PVW van 95% of hoger. Wel scoorde de bepaling van sIgE tegen Ara h 2 beter dan de SPT met pinda-extract of sIgE tegen pinda.

Hazelnoot

De huidige diagnostische tests, zoals sIgE voor hazelnootextract en de SPT met hazelnootextract, zijn geen goede voorspellers van ernstige hazelnootallergie. Er zijn aanwijzingen dat de ernst van de allergische reactie gerelateerd is aan sIgE gericht tegen een aantal hazelnootspecifieke allergenen (19,42). Er zijn verschillende hazelnootallergenen geïdentificeerd: de berkenpollengerelateerde hazelnootallergenen Cor a 1 (PR-10-proteïne) en Cor a 2 (profiline) en de allergenen zonder een relatie met berkenpollen Cor a 8 (LTP), Cor a 9 (11S-globuline), Cor a 11 (7S-globuline) en Cor a 14 (2S-albumine). Recent onderzoek heeft aangetoond dat de aanwezigheid van sIgE tegen de hazelnootallergenen Cor a 9 en Cor a 14 sterk correleert met ernstige hazelnootallergie (19).

De diagnostische waarde van de huidige en nieuwe hazelnootallergietests is in het UMC Utrecht onderzocht in een populatie van 82 kinderen en 79 volwassenen met sensibilisatie voor hazelnootextract. sIgE tegen de nieuwe componenten Cor a 9 en Cor a 14 bleek een betere voorspeller te zijn voor ernstige hazelnootallergie dan sIgE voor hazelnootextract (19). Om de optimale afkapwaarde voor het aantonen van ernstige

hazelnootallergie te vinden, werden sensitiviteit en specificiteit voor verschillende afkapwaarden berekend. Bij kinderen bleek $\text{slgE} \geq 1 \text{ kU/l}$ voor Cor a 9 of $\geq 5 \text{ kU/l}$ voor Cor a14 een zeer sterke aanwijzing te zijn voor ernstige hazelnootallergie, met een specificiteit van 93% en een sensitiviteit van 83%. Bij volwassenen bleek $\text{slgE} \geq 1 \text{ kU/l}$ voor zowel Cor a 9 als Cor a14 een zeer sterke aanwijzing te zijn voor ernstige hazelnootallergie, met een specificiteit van 98% en een sensitiviteit van 44%. Deze bevindingen suggereren dat de meerderheid van de kinderen en ongeveer de helft van de volwassenen met ernstige hazelnootallergie opgespoord kan worden met deze nieuwe diagnostische tests.

Een kleine groep kinderen (13%) en de helft van de volwassenen met ernstige hazelnootallergie had geen slgE voor Cor a 9 of Cor a 14. Deze groep bleek alleen slgE te hebben voor het berkenpollengerelateerde hazelnootallergeen Cor a 1. Dat was een opvallende bevinding, aangezien dit allergeen over het algemeen geassocieerd is met milde klachten, beperkt tot jeuk in mond en keel na de ingestie van hazelnoot. Inderdaad was bij alle kinderen (100%) en bijna alle volwassenen (97%) met milde hazelnootallergie slgE voor Cor a 1 aantoonbaar. Met slgE voor Cor a 1 kon men geen onderscheid maken tussen kinderen en volwassenen met milde hazelnootallergie en personen die hazelnoot tolereerden. Deze bevindingen geven aan dat de afwezigheid van slgE voor Cor a 9 en Cor a 14 een ernstige hazelnootallergie niet met zekerheid uitsluit (19). Dit bleek ook uit een studie van Beyer et al. (42), waarbij voor Cor a 14 bij een grenswaarde van 0,1 kU/l een sensitiviteit van 92% werd gevonden.

Er is slechts een beperkt aantal studies naar sensitiviteit en specificiteit van component- slgE tegen onder meer kippenei, koemelk, soja, kiwi, wortel, knolselderij, garnaal en kers. Deze worden hieronder besproken.

Kippenei en koemelk

Er is 1 studie uitgevoerd bij 68 kinderen waarin gekeken wordt naar de sensitiviteit en specificiteit van slgE tegen componenten van rauw en gekookt ei (Gal d 1, 2, 3, 5). Deze studie neemt afkapwaarden van slgE variërend van 0 tot 0,41 kU/l (ISAC). Sensitiviteit en specificiteit zijn respectievelijk 20-84% en 84-100% (20). In de studie van Caubet et al., waarin 107 patiënten werden geïncubeerd, worden sensitiviteit en specificiteit weergegeven in een AUC. De AUC van kippenei is 75,9%, van ovalbumine 79,9% en van ovomucoïd 66,7% (21).

In een andere studie, met 108 patiënten, wordt onderscheid gemaakt tussen allergie voor rauw en voor verhit ei. Sensitiviteit en specificiteit van slgE tegen eiwit zijn respectievelijk 97% en 29% in de groep met allergie voor rauw ei en 100% en 20% in de groep met allergie voor verhit ei. Bij slgE tegen ovalbumine is dat 97% en 32% (allergie voor rauw ei) en 100% en 21% (allergie voor verhit ei), bij slgE tegen ovomucoïd 87% en 41% (allergie voor rauw ei) en 97% en 36% (allergie voor verhit ei) (22).

Bij 170 patiënten onder 1 jaar is een prospectieve studie uitgevoerd naar sensitiviteit en specificiteit van slgE tegen componenten van koemelk (α -lactalbumine (ALA), β -Lactoglobuline (BLG) en caseïne). Sensitiviteit en specificiteit van slgE tegen ALA waren respectievelijk 55% en 84%, tegen BLG 59% en 80% en tegen caseïne 71% en 75%. De afkapwaarde van slgE was 0,35 kU/l (23).

De studie van D'Urbano et al. toont bij een groep van 104 patiënten onder andere de AUC van sensibilisatie voor componenten van koemelk en kippenei. Sensibilisatie voor Gal d 1-5 geeft een AUC variërend van 55%-84%, waarbij Gal d 1 de hoogste waarde toont.

In een studie door Saarinem et al. is gekeken naar sensitiviteit en specificiteit van slgE tegen koemelkeiwitfracties (ALA, BLG en caseïne). Er zijn 26 patiënten getest en als afkapwaarde is een positieve testuitslag genomen ($> 0,35 \text{ kU/l}$). De sensitiviteit van de test was 26% en de specificiteit 92% (25). Diéquez et al. tonen bij 104 kinderen in Spanje een positief voorspellende waarde van 73,2% voor de SPT tegen kippenei en van 95,4% voor die tegen ovomucoïd, bij een grenswaarde van 6 en 5 mm, respectievelijk (26). De studie van Larabee et al. toont bij 52 kinderen ook de hoge voorspellende waarde (100%) aan van ovomucoïd bij een slgE -grenswaarde van 0,45 kU/l (27).

Soja

In de studie van Klemans et al. werden sensitiviteit en specificiteit onderzocht van de verschillende componenten van soja: 2S-albumine (68% en 73%), Gly m 4 (58% en 36%), Gly m 5 (63% en 73%) en Gly m 6 (68% en 73%) (28).

Kiwi

In een grote Europese studie is voor kiwiallergie aangetoond dat door het gebruik van een panel met 6 kiwiallergenen (Act d 1, Act d 2, Act d 5, Act d 8, Act d 9 en Act d 10) de diagnostische sensitiviteit stijgt naar 65%, vergeleken met 20% voor SPT en 46% voor ImmunoCAP met kiwi-extract. Tevens kwam in dit onderzoek naar voren dat sensibilisatie voor het stabiele allergeen Act d1 gerelateerd is aan ernstige kiwiallergie (29).

Wortel

De studie van Ballmer-Weber et al., waarin 81 patiënten zijn geïncubeerd, toont dat de uitkomst van het provocatieonderzoek het best te voorspellen is op basis van de wortelcomponent rDau c 1.0104. In 98% van de gevallen gaat sensibilisatie voor rDau c 1.0104 samen met een positieve provocatie met wortel (30). Sensitiviteit en specificiteit van sIgE tegen wortelcomponenten zijn niet bepaald. Een recentere studie van Ballmer-Weber ondersteunt deze bevinding; er wordt in 90% van de gevallen een positieve provocatie gevonden als sIgE aantoonbaar is tegen ten minste één van de wortelcomponenten (31).

Knolselderij

De sensitiviteit van de bepaling van sIgE tegen componenten van knolselderij is in de studie met 24 patiënten van Bauermeister et al. 88%, waarbij Api g 1 het belangrijkste allergeen van knolselderij was (32).

Garnaal

In de laatste studie werden sensitiviteit en specificiteit bepaald van component-sIgE tegen garniaal (rPen a 1). De sensitiviteit was 100%, de specificiteit 80% (33).

Kers

Een tweetal studies onderzocht de meerwaarde van CRD voor kers. De studie van Reuter et al. toont bij 186 patiënten uit Centraal Europa en Spanje bij een mix van rPru av 1, 3 en 4 in de ImmunoCAP een sensitiviteit van 95% en voor kersextract een sensitiviteit van 65%. De studie van Ballmer-Weber et al. toont een sensitiviteit van 96% bij de 79 patiënten met sensibilisatie in de SPT voor ten minste één van de componenten rPru av 1, 4 en 3 (34, 35).

Concluderend lijkt componentendiagnostiek bij allergie voor koemelk en kippenei niet of nauwelijks de voorspellende waarde te verbeteren. Hetzelfde geldt voor tarwe en soja. Voor kiwi, kers, selderij, wortel en garniaal laten verschillende studies zien dat CRD de diagnostische sensitiviteit verbetert. De komende jaren zal duidelijk worden of de diagnostische waarde voor deze en andere voedingsmiddelen kan worden verbeterd.

PVW van predictiemodellen

De nieuwste methode om de diagnostiek van voedselallergie te verbeteren is het gebruik van predictiemodellen. Deze zijn bedoeld om de uitkomst van provocatieonderzoek te voorspellen. In de studie van Zomer-Kooijker et al. werd gekeken of een combinatie van uitkomsten van SPT, sIgE en een of meerdere items van een voorafgaande aan de provocatie afgenomen gestandaardiseerde vragenlijst de uitkomst van de DBPGVP kon voorspellen (36). In totaal ondergingen 129 kinderen in de leeftijd van 2,9–8,3 jaar (mediaan 4,9 jaar) een DBPGVP met pinda (30), hazelnoot (16), koemelk (27), kippenei (20) of overige noten (9). Items uit de gestandaardiseerde voedselallergievragenlijst waren klachten gerapporteerd door ouders na inname (zwellen lippen/tong of jeuk in mond; niezen of loopneus; jeuk in ogen of traanogen; rode huid, urticaria of opvlammen eczeem; buikpijn, diarree of braken; hoesten of benauwdheid; lage bloeddruk of flauwvallen), tijd tussen inname en optreden klachten (< 5 min; 5-60 min; > 60 min) en kleinste hoeveelheid van het voedingsmiddel dat klachten uitlokt (mispuntje, meer dan mispuntje). Items die in een univariate analyse geassocieerd waren met de uitkomst van de provocatie met een p-waarde < 0,15, werden geïncubeerd in een *stepwise backward fashion selection* in een multivariaat logistisch regressiemodel, om hun onafhankelijke waarde in de predictie van een positieve DBPGVP te evalueren ($p < 0,05$). Vervolgens werd met de AUC de prognostische capaciteit vastgesteld voor differentiatie tussen positieve en negatieve provocatietests, waarbij een AUC van $\geq 0,9$ als zeer goed werd beschouwd. Onafhankelijke variabelen waren indexvoedingsmiddel, sIgE en de tijd tussen voedselinname en ontstaan van de allergische reactie. Door het berekenen van de regressiecoëfficiënten en het toekennen van punten aan de variabelen werd een predictiemodel ontwikkeld (score 0-10). Het discriminerend vermogen van dit model was 0.9 (AUC). Bij alle patiënten in de hoge (score ≥ 9) en lage (score ≤ 3) risicogroepen ($n = 32$) kon de uitslag van de provocatietest juist voorspeld worden. Dit

betekent dat het aantal provocatietests met 24% verminderd kan worden en zelfs met 50% als een misclassificatie van 3% wordt geaccepteerd.

In een studie van DunnGalvin et al. (2011) werd gekeken welke combinatie van variabelen de uitkomst van de provocatietest met melk, kippenei of pinda bij kinderen uit het Verenigd Koninkrijk en Ierland kon voorspellen (37). Het predictiemodel bestond uit drie fasen (onderzoek/haalbaarheid, ontwikkeling en validatie) waarbij gebruik werd gemaakt van drie verschillende patiëntendatasets. In de eerste fase (onderzoek/haalbaarheid) werd bij kinderen die een provocatietest hadden ondergaan voor pinda in een univariate analyse vastgesteld welke factoren zijn geassocieerd met een positieve provocatietest (n=239), melk (n = 110) en kippenei (n = 80). De volgende variabelen werden onderzocht (verdeeld in ja/nee): ooit reactie op voedingsmiddel gehad, grootte van SPT en hoogte van sIgE (pinda: > 8 mm en > 15 kU/l; kippenei > 7 mm en > 7kU/l; melk > 8 mm en > 15 kU/l) en leeftijd (> 7 jaar). Met Door logistische regressieanalyse werd een predictiemodel vastgesteld voor pinda, kippenei en melk. Dit predictiemodel werd retrospectief getest in een groep kinderen die een provocatietest hadden ondergaan voor pinda (n = 94), melk (n = 58) en kippenei (n = 137). Hierbij werden ook totaal IgE en geslacht toegevoegd en de klachten vóór de provocatietest gecategoriseerd (huid, orale of gastro-intestinale of bovensteluchtwegklachten alleen; bovensteluchtwegklachten en gastro-intestinale klachten of 2 orgaansystemen; lagereluchtwegklachten of 3 orgaansystemen: cardiovasculair of 4 orgaansystemen). De AUC was voor deze allergenen gemiddeld 0,95 (95%-BI 0.90-0.99). Het predictiemodel met 6 variabelen werd vervolgens gebruikt om de uitkomst van 30 pinda-, 20 melk- en 20 kippeneiprovocaties te voorspellen (prospectief). De voorspellende waarde van het model had een AUC van 0,97 voor pinda, 0,95 voor kippenei en 0,94 voor melk (BI niet bekend).

Het predictiemodel van DunnGalvin werd ook toegepast op een populatie van 100 Nederlandse kinderen met verdenking op pinda-allergie (Klemans et al., 2013) (38). De AUC was lager dan in de populatie van DunnGalvin, namelijk 0,88 (95%-BI 0,81-0,94) tegen 0,93-0,97. Ook bleek dat het model niet goed was te valideren. Er werd een nieuw model ontwikkeld en gevalideerd dat slechts uit vier parameters bestond (seks, SPT, sIgE en totaal IgE), wat een AUC opleverde van 0,94 (95%-BI 0,89-0,98). Dat betekende dat in de onderzochte populatie 59% van de patiënten juist gediagnosticeerd kon worden en dus geen provocatietest hoefde te ondergaan. De voorspellende waarde van alleen sIgE voor Ara h 2 gaf echter al een vergelijkbare AUC: 0,90 (95%-BI 0,85-0,96), wat betekent dat 50% van de populatie juist gediagnosticeerd werd op basis van de Ara h 2-uitslag alleen.

In een retrospectieve studie van Cianferoni et al. bij 983 kinderen ($5 \pm 2,6$ jaar) die een open provocatie ondergingen voor melk (n = 290), pinda (n = 282) of kippenei (n = 410) werd aan de hand van anamnese, SPT en sIgE een voedselprovocatiescore ontwikkeld om het risico op een ernstige reactie tijdens de provocatie te voorspellen (39). Met multilogistische analyse werd vastgesteld dat kwaddelgrootte bij de SPT (> 9 mm), sIgE (> 5 kU/l), anamnese van gastro-intestinale, respiratoire of multi-orgaanreacties of anafylaxie (niet-cutane reacties) en leeftijd (> 5 jaar) onafhankelijk zijn geassocieerd met een positieve provocatietest of anafylaxie. Via univariate logistische regressie werd de voedselprovocatiescore (de genoemde onafhankelijke parameters kregen 1 punt) vergeleken met de ernst van positieve provocatietest (positief, anafylaxie, of anafylaxie bij dosis < 1 g). Een score van > 4 gaf een positief voorspellende waarde van 95% of meer op een anafylactische reactie bij de provocatietest (ook bij een dosis van < 1 g). Een score < 1 had een negatief voorspellende waarde van 95%.

Het nut van predictiemodellen moet verder worden onderzocht. Ieder model moet in een aantal andere centra gevalideerd worden.

2.4 Conclusies

NVW van sIgE en SPT

De NVW van een negatieve SPT (< 3 mm) of sIgE (< 0,35 kU/l) voor pinda- en kippeneiallergeenextract is (vrijwel) 100%. Met andere woorden: als een patiënt sensibilisatie waarden voor deze allergenen onder deze grenswaarden heeft, dan is de kans op een type I-gemedieerde allergie verwaarloosbaar.

Bij tarweallergie met sensibilisatie voor omega-5-gliadine of soja-allergie op basis van sensibilisatie voor Gly m 4 is de sensitiviteit van sIgE of SPT met het allergeenextract onvoldoende voor een hoge NVW. Voor koemelk geldt dat een onbekend percentage jonge patiënten reageert met type I-allergische klachten of met

vertraagde klachten op koemelk zonder aantoonbare sensibilisatie (46). Voor alle overige allergenen zijn er onvoldoende eenduidige gegevens bekend over grenswaarden van SPT en sIgE voor een NVW van 100%.

PVW van sIgE en SPT

De PVW van een positieve sIgE of SPT voor melk-, kippenei-, pinda- of hazelnootextract is $\geq 95\%$ bij een waarde boven een zekere grenswaarde. De hoogte van de grenswaarde is afhankelijk van het allergeen, de leeftijd, populatie (eerste-, tweede- of derdelijnspopulatie), geografische regio en testmethode. De grenswaarden voor sIgE (hoogst gevonden waarde 32 kU/l) en SPT (hoogst gevonden waarde ≥ 13 mm) liggen zo hoog dat de meeste patiënten een dergelijke waarde niet hebben. Voor alle overige allergenen zijn er onvoldoende gegevens bekend over de grenswaarden van sIgE of SPT voor een PVW $> 95\%$.

PVW van CRD

Er zijn slechts 3 studies (2 met kinderen, 1 met volwassenen) gepubliceerd met positief voorspellende waarden van 95% of hoger met sIgE tegen Ara h 2 en slecht één studie met een negatief voorspellende waarde van 90% met sIgE tegen Cor a 14.

Er zijn meer studies waarin een PVW van 90% is gevonden met sIgE tegen Ara h 2. De gepubliceerde afkapwaarden met een PVW van 90% verschillen ten opzichte van elkaar en in een studie van Beyer et al. was de afkapwaarde aanzienlijk hoger dan de overige gepubliceerde waarden. Deze variatie valt deels te verklaren door de testmethode, de leeftijdsopbouw van de populatie en of het een eerste-, tweede- of derdelijnspopulatie betreft; en van grote invloed is de prevalentie van een allergie voor het betreffende allergeen in de regio waar het onderzoek plaatsvond.

Een aanzienlijk groter percentage patiënten heeft een waarde van Ara h 2, Cor a 9 of Cor a 14 gelegen boven de grenswaarde waarbij de PVW van de provocatie $\geq 95\%$ is dan een SPT of sIgE met pinda- of hazelnootextract boven deze afkapwaarde. Daarmee is CRD een betere voorspeller voor aan- of afwezigheid van allergie dan SPT of sIgE.

Componenten analyse van kiwi kers selderij wortel en garnaal resulteert soms in een verbeterde sensitiviteit ten opzichte van sIgE of SPT maar deze verbetering zorgt er niet voor dat in bepaalde situaties geen provocaties meer nodig zijn. Bijkomend probleem is dat voor de meeste van deze allergenen componenten analyse in de dagelijkse routine nog niet beschikbaar is.

PVW van predictiemodel

Predictiemodellen hebben op dit moment geen meerwaarde ten opzichte van sensibilisatietests. Een enkel predictiemodel laat een goede voorspellende waarde zien voor een negatieve of positieve provocatie-uitkomst, maar de resultaten bleken dan niet reproduceerbaar in een andere populatie. Het predictiemodel voor pinda allergie deed het bovendien slechter dan de bepaling van sIgE tegen pindacomponent Ara h 2.

2.5 Van bewijs naar aanbeveling

2.5.1 Kwaliteit van bewijs

Voor sensitiviteit en specificiteit is gebruik gemaakt van een review, dat op kwaliteit is beoordeeld. Voor PVW en NVW zijn meerdere retro- en prospectieve studies gebruikt, die niet zijn beoordeeld op kwaliteit.

2.5.2 Balans van voor- en nadelen

Alleen voor de NVW van sIgE/SPT voor pinda en kippenei en voor de PVW voor pinda, kippenei en koemelk zijn data beschikbaar van meerdere studies. Bovendien zijn de grenswaarden van de PVW zo hoog dat maar een zeer klein deel van de patiënten een dergelijk hoge waarde heeft. Aangezien deze allergenen echter het meest frequent leiden tot allergie, kan het gebruik van deze grenswaarden leiden tot een reductie van het aantal provocatietests.

2.5.3 Patiëntperspectief en perspectief van de professional

Voor de patiënt is het van belang dat hij weet of er sprake is van allergie en of dat betrouwbaar is vastgesteld. De meest betrouwbare test is op dit moment de provocatietest. Deze test is echter duur, belastend voor de

patiënt en niet zonder risico. Anderzijds kan een provocatie door de verbeterde diagnose ook de kwaliteit van leven verbeteren. Bovendien geeft de test een beter inzicht in de relatie tussen allergeendosis en klachten en de aard en ernst van de symptomen. De benodigde expertise en faciliteiten en de kosten van deze test is de capaciteit in Nederland beperkt en moeten patiënten lang wachten op een test of kunnen ze geen provocatietest ondergaan. Door het gebruik van sIgE en SPT, tests die snel beschikbaar zijn, kan voor een klein deel van de patiënten de provocatietest onnodig worden omdat de kans op een negatieve test 100% is, of de provocatie (tijdelijk) uitgesteld omdat de uitkomst van de test met > 95% kans positief is. Deze tests geven professionals de mogelijkheid om de personen die in ieder geval in aanmerking moeten komen voor een provocatietest, beter te selecteren. CRD is voor pinda en hazelnoot de beste, maar wel tweede keuze, als de capaciteit in het ziekenhuis en de regio op korte termijn tekortschiet voor het doen van provocaties bij alle patiënten die daarvoor in aanmerking komen, en niet uitgebreid kan worden.

2.5.4 Middelenbeslag en haalbaarheid

De provocatietest is arbeidsintensief en kostbaar en stelt hoge eisen aan personeel en setting. Patiënten kunnen op dit moment niet in alle ziekenhuizen terecht voor provocaties met alle allergenen.

Ook in ziekenhuizen waar wel provocaties worden uitgevoerd met alle allergenen, bestaat niet de capaciteit om elke patiënt met alle verdachte allergenen te provoceren. Omdat er volgens de werkgroep situaties zijn waarbij de maximale positief en negatief voorspellende waarde van sensibilisatieonderzoek hoog genoeg is, is het dan ook niet noodzakelijk om voor alle verdachte allergenen altijd te provoceren.

De werkgroep vindt de maximale NVW van 100% noodzakelijk omdat zij het niet acceptabel vindt dat een patiënt het risico loopt op een acute reactie in de thuissituatie.

De werkgroep vindt een PVW van $\geq 95\%$ aanvaardbaar. Daarmee accepteert de werkgroep dat maximaal 5% van de patiënten ten onrechte de diagnose voedselallergie krijgen totdat alsnog een provocatietest wordt verricht of bij follow-up duidelijk wordt dat er geen voedselallergie bestaat. Op dit moment is het niet mogelijk om voor de Nederlandse populatie op meerdere studies gebaseerde, eenduidige grenswaarden te geven voor sIgE en SPT met een PVW $\geq 95\%$, gedifferentieerd naar leeftijd en soort allergiecentrum (eerste, tweede of derde lijn). Idealiter bepaalt men grenswaarden voor de eigen patiëntenpopulatie, maar aangezien dit vaak niet (op korte termijn) haalbaar is, kan men misschien afkapwaarden uit de literatuur gebruiken als de eigen populatie enigszins overeenkomt met die in de literatuurreferentie.

De kosten van sIgE-bepaling zijn erg afhankelijk van de gebruikte methode (ImmunoCAP (Thermo Fisher Scientific) of Immulite (Siemens)) en de productieaantallen op het laboratorium. Bij een individuele bepaling zijn de kosten relatief laag. Als er meerdere sIgE-bepalingen aangevraagd worden, kunnen de kosten snel oplopen. Als op nauwkeurige anamnese gebaseerde klinische verdenking ontbreekt, wordt sIgE-bepaling voor veel aparte voedingsmiddelen en voedselmixen dan ook afgeraden. De kosten van SPT's zijn afhankelijk van de kosten van het personeel dat ze uitvoert, het aantal tests en van de herkomst van de extracten: commercieel ingekocht of zelfgemaakt. Een gemiddelde prijs valt niet goed te geven. Gemiddeld zijn de kosten van provocatieonderzoek het hoogst, gevolgd door die van sIgE en SPT.

2.6 Aanbevelingen

Gedocumenteerde reactie en positieve sensibilisatietest

Aanbeveling 1

Het valt te overwegen om van een provocatie af te zien bij patiënten die gereageerd hebben met acute matige tot ernstige objectieve klachten op één allergeen, als de aard van de klachten past bij de te verwachten reactie op dit allergeen en als de reactie minder dan één jaar geleden plaats vond.

Rationale

Naarmate de klachten milder waren neemt de kans dat die klachten het gevolg zijn van een allergische reactie af en naarmate er vaker op het zelfde allergeen is gereageerd neemt die kans toe. Bij een eenmalige acute reactie met ernstige objectieve klachten of bij meerdere acute reacties met matige objectieve klachten op een

allergeen valt daarom te overwegen om van een provocatie af te zien. Bij een eenmalige reactie met matig ernstige objectieve klachten wordt aanbevolen een provocatie te doen.

Hier is gekozen voor een zwakke aanbeveling omdat zelfs wanneer een patiënt recent reageerde met ernstige objectieve klachten op een voedingsmiddel en gesensibiliseerd blijkt voor dit verdachte voedingsmiddel, er toch nog een kleine kans is dat de patiënt niet allergisch is wanneer een dubbelblinde provocatietest gedaan zou zijn. De reden van provoceren kan in een dergelijke situatie dan ook een diagnostische reden zijn. De werkgroep vindt het echter gezien de kleine kans hierop toch acceptabel dat in een dergelijke situatie de diagnose allergie wordt gesteld zonder dat een provocatie is verricht.

Naast een diagnostische reden kunnen provocaties bij patiënten waarbij weinig twijfel is over de diagnose allergie ook om andere redenen gedaan worden bijvoorbeeld om de drempelwaarde te bepalen of om patiënten te laten ervaren met welke klachten zij kunnen reageren of om aan te tonen wat het effect is van een de behandeling van de reactie.

Als de aard van de klachten anders zijn dan de klachten die te verwachten zijn na inname van een bepaald allergeen, bijvoorbeeld urticaria of anafylaxie na inname van een appel, dan wordt altijd een provocatie aanbevolen.

Wanneer een patiënt gereageerd heeft op een maaltijd die meerdere potentiële allergenen bevat, dan kan sensibilisatieonderzoek helpen bij het identificeren van verdachte allergenen en zo de volgorde van de provocatie helpen bepalen.

Wanneer de reactie langer dan een jaar geleden plaatsvond dan kan een provocatie gedaan worden om na te gaan of de patiënt tolerant is geworden. Vooral jonge kinderen met een melk en/of ei allergie kunnen een jaar later volgend op een reactie al tolerant zijn geworden. Daarbij komt dat informatie over een reactie die een patiënt verteld en niet gedocumenteerd is ten tijde van de reactie, minder betrouwbaar is naarmate de reactie langer geleden heeft plaats gevonden. Reacties die langer dan een jaar geleden hebben plaats gevonden zijn daarom niet meer bewijzend voor een actuele allergie.

Aanbeveling 2

Aanbevolen wordt provocaties te doen bij patiënten die reageerden na inname van een allergeen waarvoor zij gesensibiliseerd zijn, als zij reageerden met subjectieve, milde objectieve, late klachten of klachten waarbij de aard van deze klachten niet passen bij de te verwachten reactie op dit allergeen.

Rationale

Als de patiënt met milde objectieve klachten reageerde, alleen met subjectieve klachten, met andere dan te verwachte klachten, dan is de kans dat die klachten niet het gevolg zijn van een allergische reactie groot. Daarom wordt aanbevolen bij dergelijke minder overtuigende reacties altijd een provocatie te doen. De anamnese is wel betrouwbaar als een patiënt orale allergie klachten krijgt na inname van onbewerkt steen- of pitfruit, ook al gaat het hier om subjectieve klachten. Een provocatie hoeft bij een dergelijke anamnese niet gedaan te worden. Bij orale allergie klachten na inname van een geringe hoeveelheid noten is provocatie wel aan te bevelen, omdat na inname van een grotere hoeveelheid noten in tegenstelling tot fruit er wel een kans op een anafylactische reactie is, en orale allergie klachten de eerste symptomen van een ernstige reactie kunnen zijn. Als een patiënt regelmatig met alleen lokale klachten heeft gereageerd op grotere hoeveelheden noten, dan staat ook voldoende vast dat het om een kruisallergie gaat.

Aanbeveling 3

Aanbevolen wordt geen provocaties te doen bij patiënten die allergenen korte tijd vermijden waarvoor zij gesensibiliseerd zijn, en die zij voorheen vaker hebben ingenomen zonder dat dit ooit resulteerde in een acute reactie met objectieve klachten. In deze gevallen kan herintroductie in de thuissituatie plaatsvinden. Op basis van consensus verstaat de werkgroep onder een korte eliminatie tijd een periode van drie maanden bij kinderen jonger dan vier jaar en één jaar bij kinderen ouder dan vier jaar en volwassenen.

Rationale

Als een patiënt recentelijk nog bepaalde allergenen innam en nog nooit met acute voor allergie verdachte klachten heeft gereageerd op deze allergenen dan wordt sensibilisatieonderzoek afgeraden. In de praktijk wordt vaak toch uitgebreid screenend sensibilisatieonderzoek gedaan. Worden dan sensibilisaties gevonden dan wordt soms ten onrechte geadviseerd de allergenen te vermijden waarop de patiënt positief testte omdat deze allergenen als (mede) veroorzaker worden gezien van eczeem of urticaria of omdat men bang is dat de patiënt bij blijvende inname de kans loopt op een ernstige reactie in de toekomst.

Het advies is om bij patiënten met eczeem of urticaria en een verdenking dat bepaalde allergenen op basis van een goede anamnese huidklachten uitlokken, de verdachte allergenen te elimineren en tijdens de eliminatieperiode na te gaan of de urticaria of het eczeem verbetert. Als er geen duidelijke verbetering optreedt, is een relatie zeer onwaarschijnlijk en kunnen de allergenen geherintroduceerd worden. Als er wel verbetering wordt waargenomen, wordt nog een dubbelblinde provocatie geadviseerd om uit te maken of de verbetering niet het gevolg is van een placebo-effect of van het spontane beloop.

Als het gaat om aandoeningen als coeliakie of eosinofiele oesofagitis dan is de dubbelblinde provocatie niet de gouden standaard. Voor deze aandoeningen zijn andere specifieke tests beschikbaar.

Er zijn aanwijzingen dat patiënten die om andere redenen dan een IgE-gemedieerde reactie koemelk een langere periode vermijden, een verhoogd risico hebben op een acute reactie bij herintroductie (47). Recentelijk is aangetoond dat kinderen uit Groot-Brittannië onder de leeftijd van één jaar met fors eczeem of kippenei allergie, een hoge kans hebben op pinda-allergie wanneer de introductie van pinda wordt uitgesteld met één jaar. De kans was het grootst bij kinderen die licht gesensibiliseerd waren, maar geen pinda-allergie hadden (provocatie met pinda negatief) (38).

Samenvattend zijn er aanwijzingen dat uitstel van introductie bij heel jonge kinderen onder de één jaar met een verhoogd risico op pinda allergie en volwassenen met een koemelk allergie de kans vergroot op een allergische reactie tijdens (her)introductie op het allergeen wat zij langere tijd vermeden. Of dit ook geldt voor andere allergenen en voor patiënten zonder verhoogd risico op ontwikkelen van een voedselallergie, is nog niet bekend. Op basis van dit beperkte onderzoek en verkregen consensus adviseert de werkgroep provocaties te doen na een langere eliminatie periode met allergenen waarvoor een sensibilisatie is aangetoond.

Hoewel direct wetenschappelijke bewijs ontbreekt na welke eliminatie duur de kans op een nieuw ontstane allergie sterk toeneemt, adviseert de werkgroep op basis van consensus bij kinderen jonger dan vier jaar een kortere eliminatie tijd aan te houden dan bij oudere kinderen en volwassenen. De reden hier voor is dat jonge kinderen nog in de fase verkeren waarin zij binnen korte tijd nieuwe voedselallergieën kunnen ontwikkelen.

Ontbreken gedocumenteerde reactie en positieve sensibilisatietest

Aanbeveling 4

Het valt te overwegen om bij patiënten met een verhoogde kans op voedselallergie sensibilisatieonderzoek te doen met allergenen die nog niet zijn geïntroduceerd of die langdurig zijn geëlimineerd en die frequent verantwoordelijk zijn voor ernstige allergische reacties.

Patiënten met een verhoogd risico op een allergie voor een bepaald allergeen zijn patiënten die al bewezen allergisch zijn voor een ander voedselallergeen of fors eczeem of eerstegraadsfamilielieden met voedselallergie hebben.

Rationale

Kinderen die al een voedselallergie, eczeem of eerstegraads familieleden met een ernstige voedselallergie hebben, hebben vaker (nog) een voedsel allergie of ontwikkelen vaker een allergie voor allergenen die zij gedurende langere tijd elimineren. Het valt daarom te overwegen bij deze kinderen sensibilisatieonderzoek te doen met allergenen die op de kinderleeftijd het meest frequent ernstige reacties veroorzaken, zoals melk, ei, soja, pinda en hazelnoot. Bij een positieve sensibilisatietest wordt aanbevolen vervolgens een provocatie te

doen om de klinische relevantie vast te stellen. Bij een negatieve sensibilisatietest kan thuisintroductie plaatsvinden.

Op basis van consensus verstaat de werkgroep ook hier onder een korte eliminatie tijd een periode korter dan drie maanden bij kinderen jonger dan vier jaar en bij oudere kinderen en volwassenen korter dan één jaar.

Aanbeveling 5

Aanbevolen wordt om de gepubliceerde afkapwaarden van Ara h2 en Cor 9/14 met een positief voorspellende waarde (PVW) van 95% of hoger niet op de eigen populatie toe te passen om een allergie te bevestigen, tenzij deze afkapwaarden afkomstig zijn uit de populatie die de arts zelf ziet in zijn eigen praktijk of centrum.

Rationale

Met CRD voor hazelnoot of pinda kan soms in specifieke populaties een PVW van 100% bereikt worden. De werkgroep vindt echter dat op dit moment nog te weinig afkapwaarden betreffende pinda- en hazelnootcomponenten zijn gepubliceerd en dat de gepubliceerde afkapwaarden een te grote variatie vertonen om gebruikt te kunnen worden voor individuele patiënten. Een afkapwaarde die in een bepaalde studiepopulatie een PVW > 95% heeft, heeft een andere PVW in de populatie van een individuele arts; deze kan hoger zijn, maar ook lager. De werkgroep vindt dan ook dat diagnostische provocaties geïndiceerd blijven, ook bij hoge waarden voor Ara h 2 of Cor a 9 of 14, ter bevestiging van pinda- of hazelnootallergie bij individuele patiënten.

CRD voor pinda en hazelnoot kan wel gebruikt worden om bij een patiënt met meerdere allergieën of bij wie meerdere provocaties zijn geïndiceerd, te beslissen welke volgorde van provocaties het meest in het belang van de patiënt is. Het besluit om CRD te gebruiken voor prioritering kan per patiënt en per situatie anders uitvallen. Geadviseerd wordt om bij patiënten met een sIgE-uitslag boven een afkapwaarde met een PVW van 95% of hoger tegen een pinda- of hazelnootcomponent die geassocieerd is met ernstige reacties, de voor- en nadelen van een provocatie tegen elkaar af te wegen en daar gezamenlijk een besluit over te nemen.

Gedocumenteerde reactie en negatieve sensibilisatietest

Aanbeveling 6

Aanbevolen wordt provocaties te doen met een allergeen waarvoor de patiënt niet gesensibiliseerd is, als hij na inname van dit allergeen gereageerd heeft met acute objectieve klachten.

Rationale

Sensibilisatietests kunnen fout-negatief uitvallen wanneer het allergeen ontbreekt of verminderd aanwezig is in de voor sIgE en SPT gebruikte extracten. Dit is bijvoorbeeld het geval bij soja-allergie, waarbij het verantwoordelijk allergeen Gly m 4 verminderd aanwezig is in de ImmunoCAP en vaak ontbreekt in het extract van sojaboon of sojameel (48, 49).

De kinderartsen van de werkgroep hebben ervaringen met acute reacties op koemelk zonder aangetoonde sensibilisatie en in een paar artikelen is bericht over kinderen met veronderstelde niet-IgE-gemedieerde acute reacties na koemelkinname (46, 50, 51).

In ten minste twee ziekenhuizen is de ervaring dat de SPT met walnoot vaak fout-negatieve resultaat oplevert als serologisch onderzoek en provocatie positief zijn (geen publicatie beschikbaar).

2.7 Literatuur

1. Asero R, Monsalve R, Barber D. Profilin sensitization detected in the office by skin prick test: a study of prevalence and clinical relevance of profilin as a plant food allergen. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1033-7.
2. Gonzalez-Mancebo E, Gonzalez-de-Olano D, Trujillo MJ, Santos S, Gandolfo-Cano M, Melendez A, et al. Prevalence of sensitization to lipid transfer proteins and profilins in a population of 430 patients in the south of Madrid. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2011;21:278-82.
3. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1260-74.
4. 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.
5. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, et al. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2014;69:76-86.
6. Sampson HA. Utility of food-specific IgE concentrations in predicting symptomatic food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:891-6.
7. Gugten AC van der, Otter M den, 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.
8. Yavuz ST, Buyuktiryaki B, Tuncer A, Sekerel B, Kalayci O, Sackesen C, et al. Determination of specific IgE levels to predict clinical reactivity in Turkish children with cow's milk allergy. *Allergy* 2011;66(Suppl 94):388.
9. Maloney JM, Rudengren M, Ahlstedt S, Bock SA, Sampson HA. The use of serum-specific IgE measurements for the diagnosis of peanut, tree nut, and seed allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:145-51.
10. Nieuwaal NH van, Lasfar W, Meijer Y, Kentie PA, Flinterman AE, Pasmans SG, et al. Utility of peanut-specific IgE levels in predicting the outcome of double-blind, placebo-controlled food challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1391-2.
11. Sporik R, Hill DJ, Hosking CS. Specificity of allergen skin testing in predicting positive open food challenges to milk, egg and peanut in children. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1540-6.
12. Eigenmann PA, Sampson HA. Interpreting skin prick tests in the evaluation of food allergy in children. *Pediatr Allergy Immunol* 1998;9:186-91.
13. Hill DJ, Hosking CS, Reyes-Benito LV. Reducing the need for food allergen challenges in young children: a comparison of in vitro with in vivo tests. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1031-5.
14. Hill DJ, Heine RG, Hosking CS. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:435-41.
15. Cortot CF, Sheehan WJ, Permaul P, Friedlander JL, Baxi SN, Gaffin JM, et al. Role of specific IgE and skin-prick testing in predicting food challenge results to baked egg. *Allergy Asthma Proc* 2012;33:275-81.
16. Ho MH, Heine RG, Wong W, Hill DJ. Diagnostic accuracy of skin prick testing in children with tree nut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1506-8.
17. Kagan R, Hayami D, Joseph L, St Pierre Y, Clarke AE. The predictive value of a positive prick skin test to peanut in atopic, peanut-naïve children. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003;90:640-5.
18. Klemans RJ, Os-Medendorp H van, Blankestijn M, Bruijnzeel-Koomen CA, Knol EF, Knulst AC. Diagnostic accuracy of specific IgE to components in diagnosing peanut allergy: a systematic review. *Clin Exp Allergy* 2014;45:720-30.
19. Masthoff LJ, Mattsson L, Zuidmeer-Jongejan L, Lidholm J, Andersson K, Akkerdaas JH, et al. Sensitization to Cor a 9 and Cor a 14 is highly specific for a hazelnut allergy with objective symptoms in Dutch children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:393-9.
20. Alessandri C, Zennaro D, Scala E, Ferrara R, Bernardi ML, Santoro M, et al. Ovomuroid (Gal d 1) specific IgE detected by microarray system predict tolerability to boiled hen's egg and an increased risk to progress to multiple environmental allergen sensitisation. *Clin Exp Allergy* 2012;42:441-50.
21. Caubet JC, Bencharitiwong R, Moshier E, Godbold JH, Sampson HA, Nowak-Wegrzyn A. Significance of ovomucoid- and ovalbumin-specific IgE/IgG(4) ratios in egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:739-47.

22. Ando H, Moverare R, Kondo Y, Tsuge I, Tanaka A, Borres MP, et al. Utility of ovomucoid-specific IgE concentrations in predicting symptomatic egg allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:583-8.
23. Garcia-Ara C, Boyano-Martinez T, Diaz-Pena JM, Martin-Munoz F, Reche-Frutos M, Martin-Esteban M. Specific IgE levels in the diagnosis of immediate hypersensitivity to cows' milk protein in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:185-90.
24. D'Urbano LE, Pellegrino K, Artesani MC, Donnanno S, Luciano R, Riccardi C, et al. Performance of a component-based allergen-microarray in the diagnosis of cow's milk and hen's egg allergy. *Clin Exp Allergy* 2010;40:1561-70.
25. Saarinen 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.
26. Dieguez MC, Cerecedo I, Muriel A, Zamora J, Sanchez-Cano M, De la Hoz B. Skin prick test predictive value on the outcome of a first known egg exposure in milk-allergic children. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:319-24.
27. Larabee KS, Sheehan WJ, Bartnikas LM, Petty C, Schneider LC, Phipatanakul W. Utility of ovomucoid specific IgE in predicting unheated egg food challenge outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(Suppl):AB112.
28. Klemans RJ, Knol EF, Michelsen-Huisman A, Pasmans SG, Kruijf-Broekman W de, Bruijnzeel-Koomen CA, et al. Components in soy allergy diagnostics: Gly m 2S albumin has the best diagnostic value in adults. *Allergy* 2013;68:1396-402.
29. Le TM, Bublin M, Breiteneder H, Fernandez-Rivas M, Asero R, Ballmer-Weber B, et al. Kiwifruit allergy across Europe: clinical manifestation and IgE recognition patterns to kiwifruit allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:164-71.
30. Ballmer-Weber BK, Wangorsch A, Bohle B, Kaul S, Kundig T, Fotisch K, et al. Component-resolved in vitro diagnosis in carrot allergy: does the use of recombinant carrot allergens improve the reliability of the diagnostic procedure? *Clin Exp Allergy* 2005;35:970-8.
31. Ballmer-Weber BK, Skamstrup Hansen K, Sastre J, Andersson K, Batscher I, Ostling J, et al. Component-resolved in vitro diagnosis of carrot allergy in three different regions of Europe. *Allergy* 2012;67:758-66.
32. Bauermeister K, Ballmer-Weber BK, Bublin M, Fritsche P, Hanschmann KM, Hoffmann-Sommergruber K, et al. Assessment of component-resolved in vitro diagnosis of celeriac allergy *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1273-81 e2.
33. Ayuso R, Sanchez-Garcia S, Pascal M, Lin J, Grishina G, Fu Z, et al. Is epitope recognition of shrimp allergens useful to predict clinical reactivity? *Clin Exp Allergy* 2012;42:293-304.
34. Ballmer-Weber BK, Scheurer S, Fritsche P, Enrique E, Cistero-Bahima A, Haase T, et al. Component-resolved diagnosis with recombinant allergens in patients with cherry allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:167-73.
35. Reuter A, Lidholm J, Andersson K, Ostling J, Lundberg M, Scheurer S, et al. A critical assessment of allergen component-based in vitro diagnosis in cherry allergy across Europe. *Clin Exp Allergy* 2006;36:815-23.
36. Zomer-Kooijker K, Slieker MG, Kentie PA, Ent CK van der, Meijer Y. A prediction rule for food challenge outcome in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:353-9.
37. DunnGalvin A, Daly D, Cullinane C, Stenke E, Keeton D, Erlewyn-Lajeunesse M, et al. Highly accurate prediction of food challenge outcome using routinely available clinical data. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:633-9 e1-3.
38. Klemans RJ, Broekman HC, Knol EF, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Otten HG, Pasmans SGMA, et al. Ara h 2 is the best predictor for peanut allergy in adults. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:632-8 e1.
39. Cianferoni A, Garrett JP, Naimi DR, Khullar K, Spergel JM. Predictive values for food challenge-induced severe reactions: development of a simple food challenge score. *Isr Med Assoc J* 2012;14:24-8.
40. Klemans RJB, Otte D, Knol M, Knol EF, Meijer Y, Gmelig-Meyling FHJ, et al. The diagnostic value of specific IgE to Ara h2 to predict peanut allergy in children is comparable to a validated and updated diagnostic prediction model. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:157-63.
41. Klemans RJB, Knol EF, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Knulst AC. The diagnostic accuracy of specific IgE to Ara h 6 in adults is as good as Ara h 2. *Allergy* 2014;69:1112-4.
42. Beyer K, Grabenhenrich L, Hartl M, Beder A, Kalb B, Ziegert M, et al. Predictive values of component-specific IgE for the outcome of peanut and hazelnut food challenges in children. *Allergy* 2015;70:90-8.

43. Celik-Bilgili S, Mehl A, Verstege A, Staden U, Nocon M, Beyer K, et al. The predictive value of specific immunoglobulin E levels in serum for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005;35:268-73.
44. Vissers YM, Jansen AP, Ruinemans-Koerts J, Wichers HJ, Savelkoul HF. IgE component-resolved allergen profile and clinical symptoms in soy and peanut allergic patients. *Allergy* 2011;66:1125-7.
45. Hofmann SC, Fischer J, Eriksson C, Bengtsson Gref O, Biedermann T, Jakob T. IgE detection to alpha/beta/gamma-gliadin and its clinical relevance in wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergy* 2012;67:1457-60.
46. Eigenmann PA. The spectrum of cow's milk allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:265-71.
47. Flinterman AE, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Pasmans SGMA. Acute allergic reactions in children with AEDS after prolonged cow's milk elimination diets. *Allergy* 2006;61:370-4.
48. Ballmer-Weber BK, Vieths S. Soy allergy in perspective. *Current opinion in allergy and clinical immunology*. 2008 Jun;8(3):270-5. PubMed PMID: 18560305.
49. Berneder M, Bublin M, Hoffmann-Sommergruber K, Hawranek T, Lang R. Allergen chip diagnosis for soy-allergic patients: Gly m 4 as a marker for severe food-allergic reactions to soy. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;161:229-33.
50. Host A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. *Allergy* 1990;45:587-96.
51. Ford RP, Hill DJ, Hosking CS. Cows' milk hypersensitivity: immediate and delayed onset clinical patterns. *Arch Dis Child* 1983;58:856-62.
52. Skypala IJ, Venter C, Meyer R, deJong NW, Fox AT, Groetch M, et al. The development of a standardised diet history tool to support the diagnosis of food allergy. *Clin Transl Allergy* 2015;5:7.

Bijlage 2.1 Objectieve en subjectieve allergische klachten

Tabel 2.4. Allergische symptomen gebaseerd op de sampsoncriteria en Practallscorelijst (3, 4)

Klachtengroep	Klachten	Objectief	Subjectief
Orale allergie	<i>Jeuk mond/ keel</i>		+
	Jeuk/zwelling tong	+ en/of	+
	Jeuk oren		+
	Jeuk/zwelling lip	+ en/of	+
Rhinoconjunctivitis	Rinitis (obstructie, nasale stem, rinorroe, niezen)	+	
	Conjunctivitis (jeuk ogen, tranen, roodheid)	+ en/of	+
Luchtwegklachten	Gevoel van larynxoedeem		+
	Tachypneu	+	+
	Stridor	+	
	Dysfagie	+	+
	Heesheid	+	
	Hoesten en sputum	+	
	Obstructieve longfunctie	+	
Huid	Gegeneraliseerde jeuk		+
	Gegeneraliseerde roodheid	+	
	Urticaria	+	
	Angio-oedeem	+	
	Toename eczeem	+	
Gastro-intestinaal	Misselijk		+
	Braken	+	
	Krampen		+`
	Diarree	+	
Cardiovasculair	Presyncoopaal gevoel/duizelig		+
	Bewustzijnsverlies/collaps	+	
	Tachycardie/palpitaties	+	
	Hypotensie	+	
	Zwart voor de ogen		+
	Niet op benen kunnen staan	+	
Algemeen	Angst/ 'droom'-gevoel		+
	Metaalsmaak in mond		+
	Jeuk handpalmen/voetzolen/genitalia		+
	Extreem huilen	+	
Anafylaxie bij kinderen	Bleek/slap/afwezig	+	
	Ander gedrag (minder weerbaar)	+	

Bijlage 2.2 Component resolved diagnostics (CRD)

Sinds een aantal jaren is het mogelijk specifiek IgE te bepalen tegen bepaalde specifieke allergenen, ook wel componenten genoemd. Hiervan komen er steeds meer beschikbaar. Met behulp van CRD kan onderscheid gemaakt worden tussen sensibilisatie voor kruisallergenen en voedselspecifieke allergenen.

Sensibilisatie voor de kruisallergenen PR10 en profiline komt zeer veel voor bij patiënten met allergie voor boompollen of graspollen (1). Allergie voor PR10-eiwitten leidt, met uitzondering van sojamelk, tot milde allergische klachten die beperkt blijven tot de mond-keelholte en die bekend staan onder de naam oraal allergie syndroom (OAS). Sensibilisatie voor voedselspecifieke allergenen als stapeleiwitten en parvalbumine zijn klinisch relevant voor een wisselend deel van de patiënten en verantwoordelijk voor systemische reacties. Sensibilisatie voor stabiele kruisreactieve allergenen (*non-specific lipid transfer protein*, nsLTP) is mogelijk klinisch relevant voor 20-30% van de patiënten en kan systemische allergische reacties veroorzaken (2). Pinda, noten (zie tabel 2.5), peulvruchten (waaronder soja) en granen bevatten deze drie soorten allergenen. Vis, melk ei bevatten alleen voedselspecifieke allergenen.

Tabel 2.5. Allergeencomponenten in pinda en hazelnoot

Type allergeen	Pinda	Hazelnoot
<i>Seed storage protein</i>	Ara h 2, 6	Cor a 9, 14
Profiline	Ara h 5	Cor a 7
PR-10 eiwit	Ara h 8	Cor a 1
nsLTP	Ara h 9	Cor a 8

In het algemeen is de kans op een systemische reactie bij inname groter naarmate de allergenen meer voedselspecifiek zijn is (zie figuur 2.1). De verwachting is dat de voorspellende waarde voor de kans op een systemische reactie van sIgE tegen afzonderlijk allergeencomponenten van pinda of hazelnoot hoger is dan die van sIgE tegen de hele pinda of hazelnoot. In het laatste geval is het niet duidelijk of de positieve test het gevolg is van sIgE tegen een kruisallergeen verantwoordelijk voor OAS, of een pinda- of hazelnootspecifieke component verantwoordelijk voor systemische reacties.

KNR OAS

Urticaria & angio-oedeem / Anafylaxie



CCD Profiline PR10 nsLTP Tropomyosine / Storage Proteins / parvalbumine



Panallergeen

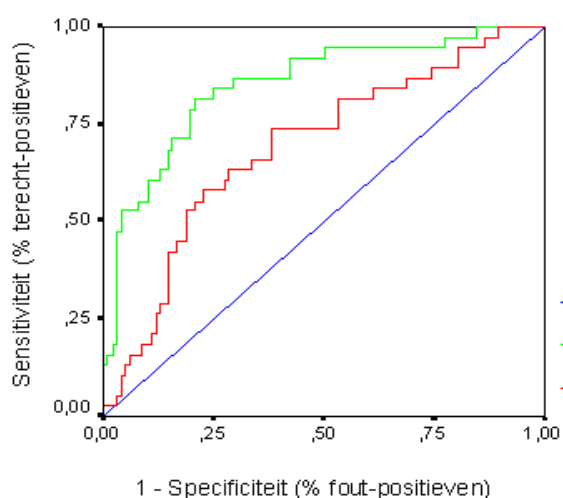
Voedselspecifiek allergeen

Figuur 2.1. Relatie tussen frequentie van voorkomen en kans op systemische reacties van diverse allergenen.

KNR: klinisch niet relevant. CCD (Cross Reactive Carbohydrates): kruisreactieve koolhydraten

Bijlage 2.3 Toelichting op de waarde van sensibiliteitsonderzoek (sensitiviteit, specificiteit en voorspellende waarden)

Afhankelijk van de reden waarom een test wordt aangevraagd – uitsluiten of aantonen van de aandoening – is een test met een hoge sensitiviteit (vrijwel alle mensen met de aandoening hebben een afwijkende testuitslag) of juist hoge specificiteit (vrijwel alle mensen zonder de aandoening hebben een normale testuitslag) noodzakelijk (tabel 2.5). De waarden van sensitiviteit en specificiteit bij een bepaalde afkapwaarde van een test worden grafisch weergegeven in een *receiver operating characteristics* (ROC)-curve (figuur 2.2). Een *area under the curve* (AUC) van 0,5 (blauwe lijn) betekent dat de test geen onderscheidend vermogen heeft tussen mensen met en mensen zonder de aandoening. Naarmate de curve meer naar links ligt (rode en groene lijn), wordt het onderscheidend vermogen groter. ROC-curves worden dan ook veel gebruikt om het onderscheidende vermogen van twee of meer tests (bij dezelfde patiënten gemeten) met elkaar te vergelijken. In publicaties wordt echter vaak alleen de afkapwaarde vermeld bij een zo hoog mogelijk diagnostische efficiëntie: dat is de optimale combinatie van zo hoog mogelijke sensitiviteit en zo hoog mogelijke specificiteit.



Figuur 2.2. ROC-curve

Een nadeel van de ROC-curve en de AUC van een test is dat deze niet tot een direct klinisch toepasbare maat leiden. Ze geven een gemiddelde waarde weer voor het onderscheidende vermogen van de test in zijn geheel, maar niet de kans op aanwezigheid van de aandoening bij een bepaalde testuitslag. Bovendien is men vaak niet geïnteresseerd in de ROC-curve van een enkele test, maar wil men juist de voorspellende waarde van de testuitslag weten in combinatie met andere testuitslagen (bijvoorbeeld de anamnestiche gegevens).

Voor de klinische praktijk zijn daarom de positief en negatief voorspellende waarden van groter belang. De NVW is de kans op het niet hebben van de aandoening bij een normale (negatieve) uitslag. De PVW is de kans op het hebben van de aandoening bij een afwijkende (positieve) uitslag. Beide waarden zijn echter sterk afhankelijk van de prevalentie (*'pre-test probability'*) van de aandoening in de populatie die getest wordt.

Een test die in een derdelijns populatie, met bijvoorbeeld een prevalentie van de aandoening van ongeveer 50%, een PVW van 80% heeft, heeft in een eerstelijns populatie, met een lagere prevalentie, waarschijnlijk een lagere PVW. Om onafhankelijk van de prevalentie van de aandoening bij een individuele patiënt de kans op de ziekte te berekenen, kunnen positieve en negatieve *likelihood ratios* (LR+ en LR-) gebruikt worden (figuur 2.3; zie ook bijlage 2.2). De LR is de verhouding tussen het percentage met de testuitslag (positieve of negatieve testuitslag) onder de zieken en het percentage met de testuitslag onder de niet-zieken. De LR van een testuitslag kan theoretisch van 0 tot oneindig zijn. De waarde 1 houdt in dat de twee percentages gelijk zijn en dat er evenveel zieken als niet-zieken zijn met die testuitslag; de testuitslag discrimineert niet tussen aan- en afwezigheid van de aandoening. Een LR > 1 betekent dat de testuitslag meer pleit voor aanwezigheid van aandoening (hoe groter, hoe sterker) en een LR < 1 voor de afwezigheid ervan (hoe kleiner, hoe sterker). Omdat de LR+ en LR- onafhankelijk zijn van de prevalentie van de aandoening in de onderzochte populatie,

kunnen deze maten bij uitstek worden gebruikt om verschillende studies met elkaar te vergelijken. In de praktijk blijkt echter dat voor verschillende patiënten subgroepen eenzelfde test verschillende LR's kan hebben.

Tabel 2.6. Sensitiviteit, specificiteit, positief voorspellende waarde en negatief voorspellende waarde

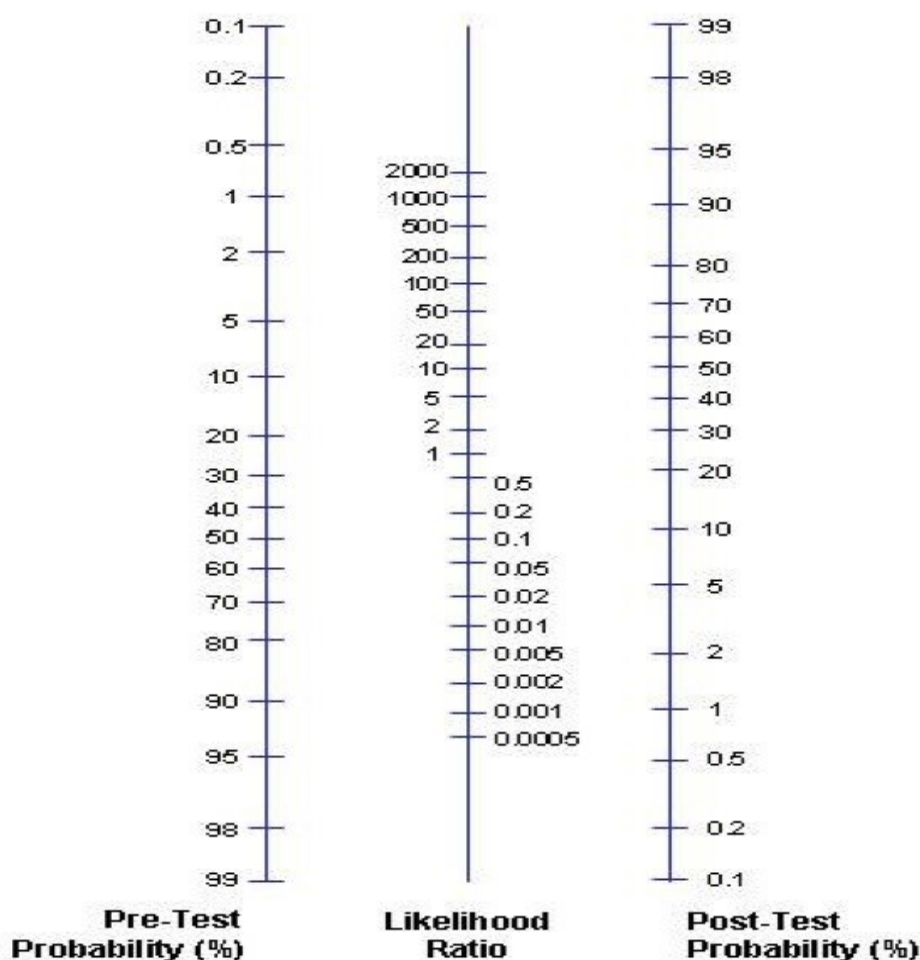
	Allergie +	Allergie – (tolerant)
SPT/sIgE +	A (echt positieve)	B (fout-positieve)
SPT/sIgE –	C (fout-negatieve)	D (echt positieve)

Sensitiviteit = $A / (A+C)$

Specificiteit = $D / (B+D)$

Positief voorspellende waarde = $A / (A+B)$

Negatief voorspellende waarde = $D / (C+D)$



Figuur 2.3. Nomogram voor *probabilities* en *likelihood ratios*

Bijlage 2.4 Diagnostic value for peanut per study and diagnostic test

Tabel 2.7. Studies per section graded on 1) best quality assessment, 2) year of publication review (18)

Cut-off	Study	Country	Criteria suspicion PA^	TP	FP	TN	FN	Se	Sp	LR+	LR-
Skin prick test											
3mm	Johannsen 2011	Australia	Pos SPT/sIgE without previous ingestion	24	14	11	0	100	44	1.79	0
	Kagan 2003	Canada	SPT ≥ 3 mm without previous ingestion	23	24	0	0	100	0	1	-
	Nolan 2007	Australia	Pos history or pos SPT/sIgE without previous ingestion	17	11	16	1	94	95	2.32	0.09
	Dunn, Galvin 2011	Ireland and UK	Pos history or pos sIgE without previous ingestion	58	19	38	9	85	67	2.60	0.20
	Klemans 2013	Netherlands	Pos history, regardless of sensitization	31	16	17	16	66	52	1.38	0.65
	Wainstein 2007	Australia	Pos SPT, regardless of history	52	33	0	0	100	0	1	-
	Roberts 2005	UK	1) 'Suspected PA' 2) Pos SPT and pos history or no previous ingestion	50	13	55	17	75	81	3.91	0.31
	Ludman 2013	Switzerland	Pos IgE/SPT without previous ingestion	9	8	3	1	90	27	1.24	0.37
8mm	Peters 2013*	Australia	SPT ≥ 1 mm compared to neg control	?	?	?	?	54	98	22.2	0.47
sIgE to peanut extract											
0.23 kU/l	Dang # 2012	Australia	SPT ≥ 1 mm compared to neg control	95	30	28	5	95	49	1.80	0.10
0.35 kU/l	Johannsen 2011	Australia	Pos SPT/sIgE without previous ingestion	23	18	6	1	96	25	1.28	0.17
	Ebisawa 2012	Japan	Pos history or pos sensitization	26	24	7	0	100	23	1.29	0
	DunnGalvin 2011	Ireland and UK	Pos history or pos sIgE without previous ingestion	50	31	26	17	75	46	1.37	0.56
	Glaumann 2012	Sweden	Pos history and pos SPT/sIgE	25	9	4	0	100	31	1.45	0
	Eller 2013	Denmark	Pos history	± 166	± 30	± 0	± 9	95	0	0.95	-
	Lieberman 2013	US	Pos history and pos SPT/sIgE (and pos FC in some patients)	99	51	10	7	93	17	1.12	0.41
	Perry** 2004	US	Pos history (tolerance was suspected)	44	28	29	9	83	51	1.69	0.33
Perry** 2004	US	Pos SPT/sIgE or unclear history (tolerance was suspected)	16	26	15	2	89	37	1.40	0.30	

	Wainstein 2007	Australia	Pos SPT, regardless of history	51	22	11	1	98	33	1.47	0.06
	Lopes de O. 2013	Germany	?	34	27	0	0	100	0	1	-
	Bernard 2003	France	Pos history < 12 months	66	12	8	5	93	40	1.55	0.18
	Roberts 2005	UK	1) 'Suspected PA' 2) Pos SPT and pos history or no previous ingestion	59	23	39	15	80	63	2.15	0.32
	Nicolaou 2011	UK	1) Pos SPT/slge regardless of ingestion 2) Pos history and (SPT ≥ 8 mm and/or slge ≥ 15 kU/l)	28	38	14	1	97	27	1.32	0.13
24.1 kU/l	V Nieuwaal 2010	Netherlands	Pos history or pos slge/SPT without previous ingestion	27	1	46	29	48	98	23.0	0.53
34 kU/l	Peters 2013*	Australia	SPT ≥ 1 mm compared to neg control	unk	unk	unk	unk	14	99	11.2	0.87
slgE to Ara h 1 single-plexed assay											
0.35 kU/l	Ebisawa 2012	Japan	Pos history or pos sensitization	10	7	24	16	38	77	1.70	0.79
	Glaumann 2012	Sweden	Pos history and pos SPT/slge	23	2	11	2	92	85	5.97	0.09
	Eller 2013	Denmark	Pos history	± 101	± 12	± 18	± 74	58	60	1.44	0.71
	Lieberman 2013	US	Pos history and pos SPT/slge (and pos FC in some patients)	59	8	53	47	56	87	4.31	0.51
	Bernard 2003	France	Pos history < 12 months	38	1	19	33	54	95	10.7	0.49
	Suratannon 2013	Thailand	Sensitization regardless of history/ingestion	5	1	20	14	26	95	5.48	0.77
slgE to Ara h 1 multiplexed microarray											
0.30 ISU/l	Lopes de O. 2013	Germany	?	29	16	11	3	91	41	1.84	0.23
slgE to Ara h 2 single-plexed assay											
0.35 kU/l	Ebisawa 2012	Japan	Pos history or pos sensitization	23	5	26	3	88	84	5.50	0.14
	Klemans 2013	Netherlands	Pos history or pos slge/SPT without previous ingestion	43	15	38	4	91	72	3.23	0.12
	Glaumann 2012	Sweden	Pos history and pos SPT/slge	24	2	11	1	96	85	6.23	0.05
	Eller 2013	Denmark	Pos history	± 155	± 12	± 18	± 20	89	60	2.22	0.19
	Klemans 2013	Netherlands	Pos history, regardless of sensitization	32	5	28	21	60	85	4.00	0.47
	Lieberman 2013	US	Pos history and pos SPT/slge (and pos FC in some patients)	85	5	56	21	80	92	10	0.22

	Dang # 2012	Australia	SPT \geq 1 mm compared to neg control	81	7	51	19	81	88	6.70	0.22
	Keet 2013	US	Pos sensitization, regardless of history	23	10	25	3	89	71	3.09	0.16
	Bernard 2003	France	Pos history < 12 months	50	3	17	21	71	85	4.69	0.35
	Nicolaou 2011	UK	1) Pos SPT/sIgE regardless of ingestion 2) Pos history and (SPT \geq 8 mm and/or sIgE \geq 15 kU/l)	29	2	50	0	100	96	26.3	0
	Suratannon 2013	Thailand	Sensitization regardless of history/ingestion	13	1	20	6	68	95	14.3	0.33
slgE to Ara h 2 multiplexed microarray											
0.30 ISU/l	Keet 2013	US	Pos sensitization, regardless of history	21	8	27	5	81	77	3.53	0.25
	Lopes de O. 2013	Germany	?	30	7	20	2	94	74	3.62	0.08
slgE to Ara h 3 single-plexed assay											
0.35 kU/l	Ebisawa 2012	Japan	Pos history or pos sensitization	11	6	25	15	42	81	2.18	0.72
	Glaumann 2012	Sweden	Pos history and pos SPT/sIgE	21	4	9	4	84	69	2.73	0.23
	Eller 2013	Denmark	Pos history	\pm 67	\pm 3	\pm 27	\pm 108	38	90	3.83	0.69
	Lieberman 2013	US	Pos history and pos SPT/sIgE (and pos FC in some patients)	51	6	55	55	48	90	4.80	0.58
	Suratannon 2013	Thailand	Sensitization regardless of history/ingestion	4	2	19	15	21	91	2.22	0.87
slgE to Ara h 3 multiplexed microarray											
0.30 ISU/l	Lopes de O. 2013	Germany	?	25	15	12	7	78	44	1.40	0.49
slgE to Ara h 5 single-plexed assay											
0.35 kU/l	Ebisawa 2012	Japan	Pos history or pos sensitization	9	7	24	17	35	77	1.53	0.84
	Suratannon 2013	Thailand	Sensitization regardless of history/ingestion	3	1	20	16	16	95	3.29	0.88
slgE to Ara h 8 single-plexed assay											
0.35 kU/l	Ebisawa 2012	Japan	Pos history or pos sensitization	11	6	25	15	42	81	2.18	0.72
	Glaumann 2012	Sweden	Pos history and pos SPT/sIgE	9	9	4	16	36	31	0.52	2.08

	Eller 2013	Denmark	Pos history	± 56	± 13	± 17	± 119	32	57	0.74	1.20
	Lieberman 2013	US	Pos history and pos SPT/sIgE (and pos FC in some patients)	37	35	26	69	35	43	0.61	1.51
	Suratannon 2013	Thailand	Sensitization regardless of history/ingestion	3	0	21	16	16	100	∞	0.84
slgE to Ara h 9 single-plexed assay											
0.35 kU/l	Ebisawa 2012	Japan	Pos history or pos sensitization	4	4	27	22	15	87	1.19	0.97
	Glaumann 2012	Sweden	Pos history and pos SPT/sIgE	3	2	11	22	12	85	0.78	1.04
	Eller 2013	Denmark	Pos history	± 15	± 5	± 25	±160	8.6	83	0.51	1.10
	Suratannon 2013	Thailand	Sensitization regardless of history/ingestion	5	1	20	14	26	95	5.48	0.77
<p>PA, peanut allergy; TP, true positive; FP, false positive; TN, true negative; FN, false negative; Se, sensitivity; Sp, specificity; LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio; ∞, infinity; unk, unknown; FC, food challenge.</p> <p>^Pos history, positive history of adverse reaction to peanut; pos SPT/sIgE, IgE to peanut extract ≥ ± 0.35 kU/l and/or SPT ≥ ± 3 mm; pos sensitization, not further specified in article</p> <p>* Study included 290 tolerant and 148 allergic patients. Exact values for TP, FP, TN, FN not known due to missing values for SPT and slgE and use of logistic regression</p> <p># Only peanut-sensitized subjects were used for tolerant group</p> <p>**Subselection of patients within study: 1) Pos history, 2) Pos SPT/sIgE or unclear history</p>											

Hoofdstuk 3. Indicaties en contra-indicaties voor provocaties

Vraag

- Wat zijn absolute en relatieve contra-indicaties voor het doen van provocaties, en waarom?

3.1 Achtergrond

Tot het verrichten van een voedselprovocatie kan worden besloten na gedegen evaluatie van de indicaties en contra-indicaties. Voedselprovocatie betreft een in principe electieve medische interventie met het risico op allergische reacties. Al zijn er sinds 1976 in Pubmed geen fataliteiten gerapporteerd geassocieerd met voedselprovocaties, toch zijn er risico's met potentieel levensbedreigende impact. Dit betekent dat alleen bij die patiënten provocaties moeten worden uitgevoerd bij wie dat leidt tot verbetering van de medische zorg of van de kwaliteit van leven.

Momenteel gelden in het algemeen de volgende indicaties voor orale voedselprovocaties (1- 5):

- Initiële diagnosestelling na acute reacties;
- Evaluatie van de tolerantie- ofwel reactiedrempel;
- Periodieke follow-up ter evaluatie van het ontstaan van tolerantie;
- Vaststellen van klinische relevantie van sensibilisatie bij onduidelijke anamnese of bij ontbreken daarvan;
- Evaluatie van klinische reactiviteit bij dieetbeperkingen op basis van subjectieve klachten;
- Bepaling van tolerantie voor bewerkte voeding, zoals verhitte melk en verhit fruit of verhitte groente.

Contra-indicaties voor provocaties worden gevormd door factoren die geassocieerd zijn met toename van het risico op anafylaxie, de kans op complicaties als gevolg van anafylaxie, factoren die van negatieve invloed zijn op de behandeling van anafylaxie of factoren die de interpretatie van de uitkomst van de provocatie bemoeilijken. Wij gaan hier in op de absolute contra-indicaties en op de cofactoren die een relatieve contra-indicatie vormen, zeker wanneer er meerdere aanwezig zijn. Absolute contra-indicaties worden gedefinieerd als op zich voldoende reden om geen provocatie uit te voeren. Voor relatieve contra-indicaties geldt dat extra voorzorgsmaatregelen aan de orde zijn. Voor het beleid hieromtrent wordt verwezen naar hoofdstuk 5.

3.2 Methode

Een belangrijk onderliggend probleem is dat de pathofysiologie van anafylaxie slechts ten dele is begrepen, waardoor ernstige allergische reacties lastig te voorspellen zijn. Er worden in toenemende mate modellen ontwikkeld die de waarschijnlijkheid van een reactie kunnen voorspellen (zie ook uitgangsvraag onder hoofdstuk 2), maar de ernst van de te verwachten reactie blijkt uiterst moeilijk tot niet voorspelbaar te zijn. Hierop zijn veel factoren van invloed. Voor de bespreking lopen we puntsgewijs door de verschillende potentiële factoren en bespreken we het bewijs.

In de literatuur worden op basis van ervaring aanbevelingen gedaan voor de indicaties en contra-indicaties van provocaties.

Bij het beantwoorden van deze klinische vraag heeft de werkgroep er daarom voor gekozen om de al beschikbare richtlijnen te gebruiken: via <http://www.guideline.gov/>, <http://www.nice.org.uk/>, <http://www.cbo.nl/thema/richtlijnen/>, SUM search: <http://sumsearch.uthscsa.edu/> en <http://www.sign.ac.uk/>.

Aangezien wetenschappelijk literatuur waarvan bepaling van de kwaliteit van bewijs zinvol is, niet aanwezig is, zijn via de experts in de werkgroep sleutelartikelen opgevraagd en is via de referenties gezocht naar aanvullende studies (sneeuwbalmethode). Selectiecriteria waren de doelgroep en het onderwerp van de uitgangsvraag. Er werden uiteindelijk 37 studies geïncludeerd.

3.3 Bespreking wetenschappelijke literatuur

Er zijn geen prospectieve studies verricht die zich richten op het risico op anafylaxie bij patiëntengroepen met en zonder veronderstelde risicofactoren op ernstige reacties (bijvoorbeeld slecht gecontroleerd astma). De beschikbare retrospectieve data van patiënten met anafylaxie die aanwijzingen geven dat bepaalde condities of gebruik van bepaalde medicatie de kans op anafylaxie verhoogt of de behandeling nadelig beïnvloedt, komen uit studies met immunotherapie, analyses van patiënten die zich op de spoedeisende hulp (SEH) melden met anafylaxie en studies naar fataliteiten en bijna-fataliteiten in het kader van voedselallergische reacties. Hiernaast zijn de al gepubliceerde richtlijnen nageslagen op adviezen hieromtrent.

1. Atopische aandoeningen die kunnen interfereren met de uitkomst van de provocatie

a. Ernstig astma

In epidemiologische studies is astma de sterkste risicofactor geassocieerd met fatale anafylaxie. Zeker een ongecontroleerd astma, met een FEV1 van < 70%, is zowel bij de studies naar presentaties op de SEH als bij immunotherapie sterk geassocieerd met zeer ernstig verlopende anafylaxie (19-25).

b. Actieve allergische aandoening en chronische urticaria

De allergische aandoeningen betreffen actief eczeem, actieve allergische rhinoconjunctivitis en actief astma. Epidemiologische studies wijzen atopische aandoeningen anders dan voedselallergie aan als de meest voorkomende aandoening bij patiënten met anafylaxie. De patiënten die anafylaxie doormaken, hebben over het algemeen meerdere actieve atopische aandoeningen.

2. Ziekten en condities die kunnen interfereren met de veiligheid of uitkomst van de provocatie

a. Chronische longziekte

Brown (35) concludeert dat in de beschikbare epidemiologische literatuur een pre-existente longaandoening niet zozeer was geassocieerd met de ernst van de reactie op voeding als wel met de mate van hypoxie. Dit effect was onafhankelijk van etiologie, leeftijd, medicatiegebruik en andere comorbiditeit.

b. Infecties, koorts en vaccinatie

De vroege fase van koortsende infecties predisponeert tot het verergeren van anafylaxie. Naast casuïstiek komt het bewijs hiervoor van de anafylaxieregistratie, waarin bij kinderen in ongeveer 2,5-3% van de gevallen en bij volwassenen in ongeveer 1,3-11% van de gevallen een co-existente infectie wordt geregistreerd tijdens de anafylaxie. Dit wordt het meest gezien bij anafylaxie door subcutane immunotherapie. Ook in de studies naar orale tolerantie-inductie worden inspanning en infectie als belangrijke cofactoren voor anafylaxie beschreven (7).

c. Mastocytose en mestcelactivatiesyndroom

De prevalentie van atopie bij patiënten met mastocytose is gelijk aan die in de normale populatie. Er wordt in de literatuur geen duidelijk verschil aangegeven in de relatie tussen atopie en ernst van de symptomatologie bij patiënten met mastocytose en de normale populatie (26). Wel is er een relatie tussen het basale serumtryptase en de ernst van de anafylaxie bij *Hymenoptera*-allergie (27). Basaal serumtryptase is een maat voor de verhoging van het aantal mestcellen bij mastocytose en lijkt ook een indicator voor ernstige allergische reacties in deze populatie. Bij kinderen met cutane mastocytose zijn 2 factoren gevonden die tezamen een sterke voorspeller vormen voor ernstige mestcelmediator gerelateerde symptomatologie, waarvoor opname en in sommige gevallen IC-opname noodzakelijk bleek. Het gaat om de combinatie van intensieve huidaantasting met urticaria pigmentosa over meer dan 90% van het lichaamsoppervlak, met een verhoogde concentratie basaal serumtryptase ($45,5 \pm 5.2 \mu\text{l}$) (36).

3. Medicatie en co-factoren die kunnen interfereren met veiligheid of met uitkomst van de provocatie

a. Bètablokkers

Bètablokkers kunnen door verhoogde kans op bronchoconstrictie en verminderde cardiale contractiliteit de kans op (ernstiger beloop van) anafylaxie verhogen. De associatie met bètablokkers wordt geïllustreerd in de literatuur over anafylaxie. Brown et al. (12) rapporteerde in een retrospectieve studie naar 1149 SEH-bezoeken van kinderen en volwassenen met anafylaxie dat 2% van deze populatie ten tijde van het bezoek bètablokkers gebruikte. Verder bleek dat 12% een ernstige anafylaxie doormaakte, gekenmerkt door hypotensie, collaps en hypoxie. Het gebruik van bètablokkers was univariaat geassocieerd met deze ernstige anafylaxie. Na correctie voor de leeftijd bleek dit niet significant. Een andere studie rapporteerde over de invloed van antihypertensiva op de ernst van de anafylaxie en vond een OR van 2,2 voor betrokkenheid van meer dan 3 orgaansystemen bij anafylaxie in combinatie met antihypertensiva, en een OR van 4,4 voor ziekenhuisopname (13). De OR's van de antihypertensiva waren gunstiger voor angiotensinereceptorblokkers en calciumkanaalblokkers, de eerste werden in het cohort te weinig gebruikt om hierover een uitspraak te kunnen doen.

b. NSAID's

Mogelijk hebben NSAID's een effect op de *tight junctions* op enteraal niveau, waardoor toegenomen absorptie van allergeen kan optreden en het risico op een ernstige allergische reactie toeneemt. In de literatuur lijkt vooral een associatie te bestaan met voedselallergie die gemedieerd wordt door IgE tegen LTP/eiwitten. Experimentele data suggereren een versterkende rol voor NSAID's in type I-allergische reacties (14). Ze lijken de intestinale absorptie te stimuleren en direct de effectorcelfunctie te moduleren. Matsuo et al. (15) toonden dit aan voor de combinatie van tarweallergie en inspanning, waarbij serumgladine spiegels correleerden met de symptomatologie, zowel na inspanning als na aspirine. Homnes et al. (16) toonden aan dat er in een populatie volwassenen met anafylaxie in enkele gevallen slechts een reactie optrad bij dubbelblinde voedselprovocatie als het allergeen werd gecombineerd met een cofactor als aspirine.

c. ACE-remmers

Fysiologisch gezien wordt de afbraak van bradykinine geremd door de remming van ACE. Een verhoogde bradykininespiegel is geassocieerd met angio-oedeem, bronchoconstrictie en hypotensie. Ook Summers et al. (10) vond een relatie tussen de ACE-spiegel bij patiënten met noten- en pinda-allergie en de mate van orofaryngaal oedeem. Deze patiënten gebruikten geen ACE-remmers. Een ACE-waarde in het onderste kwartiel gaf een OR van 9,7 voor faryngaal oedeem ten opzichte van hogere ACE-spiegels. De associatie van anafylaxie met ACE-remmers wordt verder geïllustreerd in de literatuur over *Hymenoptera*-allergie. Rueff et al. (11) toonden door pooling van retrospectieve data van 14 allergieklinieken aan dat ACE-remmers geassocieerd waren met ernstig verloop van de anafylaxie.

Brown et al. (12) voerden een retrospectieve studie uit naar 1149 SEH-bezoeken van kinderen en volwassenen met anafylaxie. 5% van deze populatie gebruikte ten tijde van het bezoek ACE-remmers en 12% maakte ernstige anafylaxie door, gekenmerkt door hypotensie, collaps en hypoxie. Het gebruik van ACE-remmers was univariaat geassocieerd met ernstige anafylaxie. Na correctie voor de leeftijd verdween deze significantie echter. Recent werd de invloed van antihypertensiva bestudeerd op de ernst van de anafylaxie, los van provocaties. Er werd een OR van 2,2 gezien voor betrokkenheid van meer dan 3 orgaansystemen bij anafylaxie in combinatie met antihypertensiva en een OR van 4,4 voor ziekenhuisopname (13). De OR's van de verschillende antihypertensiva leken slechts gunstiger voor de angiotensinereceptorblokkers en de calciumkanaalblokkers, maar vooral de eerste werden te weinig gebruikt om hierover een uitspraak te kunnen doen.

d. Wanneer antihistaminica niet kunnen worden gestaakt

Dit kan zich met name voordoen in geval van chronische urticaria. In andere situaties is het staken van antihistaminica in combinatie met planning van de provocatie in het juiste seizoen goed mogelijk. Antihistaminica en medicatie met antihistamine werking kunnen symptomen maskeren. Er is geen literatuur waarbij prospectief is geëvalueerd wat het effect op het verloop en de uitkomst van een provocatie is onder bovengenoemde medicatie. Voor immunotherapie is de ervaring dat voortzetten van het gebruik van antihistaminica geen negatieve effecten oplevert (29-34). In die situatie is de doelstelling echter om een

allergische reactie te voorkomen, terwijl het tijdens provocatie is de bedoeling is om deze zo mogelijk te luxeren.

3.4 Expert opinion

De werkgroep adviseert een patiënt met relatieve contra-indicaties voor een provocatie niet te provoceren totdat de contra-indicatie niet meer actueel is. De contra-indicaties betreffen vaak situaties waarbij direct bewijs ontbreekt dat de kans op een ongewenste of onbesliste uitkomst verhoogd is. Omdat de contra-indicaties vaak tijdelijk aanwezig zijn en maximale veiligheid en duidelijkheid wordt nagestreefd, is indirect bewijs voldoende om te adviseren in deze situaties de provocatie uit te stellen.

Wanneer er echter een harde indicatie is voor provocatie en de relatieve contra-indicatie voortduurt, dan wordt geadviseerd de patiënt te verwijzen naar, of te overleggen met een centrum waar ruime ervaring is met het doen van dergelijke provocaties. Ook in situaties waarbij de kans op ernstig reageren verhoogd is (zie hoofdstuk 4), wordt geadviseerd te overleggen met of te verwijzen naar een allergie-expertisecentrum.

Formeel zijn er geen criteria op grond waarvan allergie-expertisecentra worden erkend. De werkgroep is zelf tot overeenstemming gekomen wat moet worden verstaan onder een allergie-expertisecentrum. Daaronder verstaat de werkgroep een centrum:

- dat geleid wordt door een aantoonbaar deskundig medisch specialist, of in geval van provocaties met kinderen, door een kinderarts, met ruime ervaring met hoogrisicoprovocaties en ernstige reacties en die geschoold is in BLS en A(P)LS;
- waarin indicatiestelling en uitvoering van de provocaties in handen is van een multidisciplinair team;
- waar volgens protocollen gewerkt wordt waarin is vastgelegd hoe de provocatie wordt uitgevoerd en hoe gehandeld moet worden bij een ernstige reactie;
- waarin schriftelijk afspraken zijn gemaakt met anesthesiologen of intensivisten over de opvang bij een ernstige reactie als de patiënt onvoldoende op de anafylaxiebehandeling reageert;
- waarin de mogelijkheid bestaat om acuut longfunctieonderzoek te verrichten;
- waarin een intensive care aanwezig is.

De situaties waarbij sprake is van een relatieve of absolute contra-indicatie, zijn samengevat in de zogenoemde A-lijst. De op de A-lijst genoemde contra-indicaties stemmen grotendeels dezelfde als die genoemd worden in internationale richtlijnen en rapporten, zoals het PRACTALL-consensusrapport (JACI 2012). De B-lijst betreft alle relatieve contra-indicaties op de A-lijst plus situaties waarbij een verhoogde kans is op ernstig reageren. Hieronder zijn de A- en B-lijst weergegeven (zie ook figuur 3.1).

A-lijst

(Absolute contra-indicaties staan vermeld tussen haakjes; de overige situaties betreffen relatieve contra-indicaties.)

- Recentelijke (< 1 jaar) anafylactische reactie op een allergeen waarvoor patiënt gesensibiliseerd is;
- Atopische aandoeningen of chronische urticaria die kunnen interfereren met de uitkomst van de provocatie:
 - Actieve atopische aandoening (eczeem, allergische rhinoconjunctivitis in het seizoen);
 - Onvoldoende gecontroleerd astma;
 - Chronische spontane of induceerbare urticaria waarbij de medicatie niet afgebouwd kan worden;
- Ziekten en condities die kunnen van interfereren met veiligheid of uitkomst van de provocatie:
 - Instabiele angina pectoris (*absoluut*);
 - Hartritmestoornissen;
 - Chronische hartziekten;
 - Niet gecontroleerd astma (*absoluut*);
 - Chronische longziekte of FEV1 < 70%;
 - Infectie (*absoluut*);
 - Zwangerschap (*absoluut*);
 - Mastocytose of mestcelactivatiesyndroom;
 - Wanneer verwacht wordt dat het verkrijgen van intraveneuze toegang en intubatie moeilijk zal zijn;

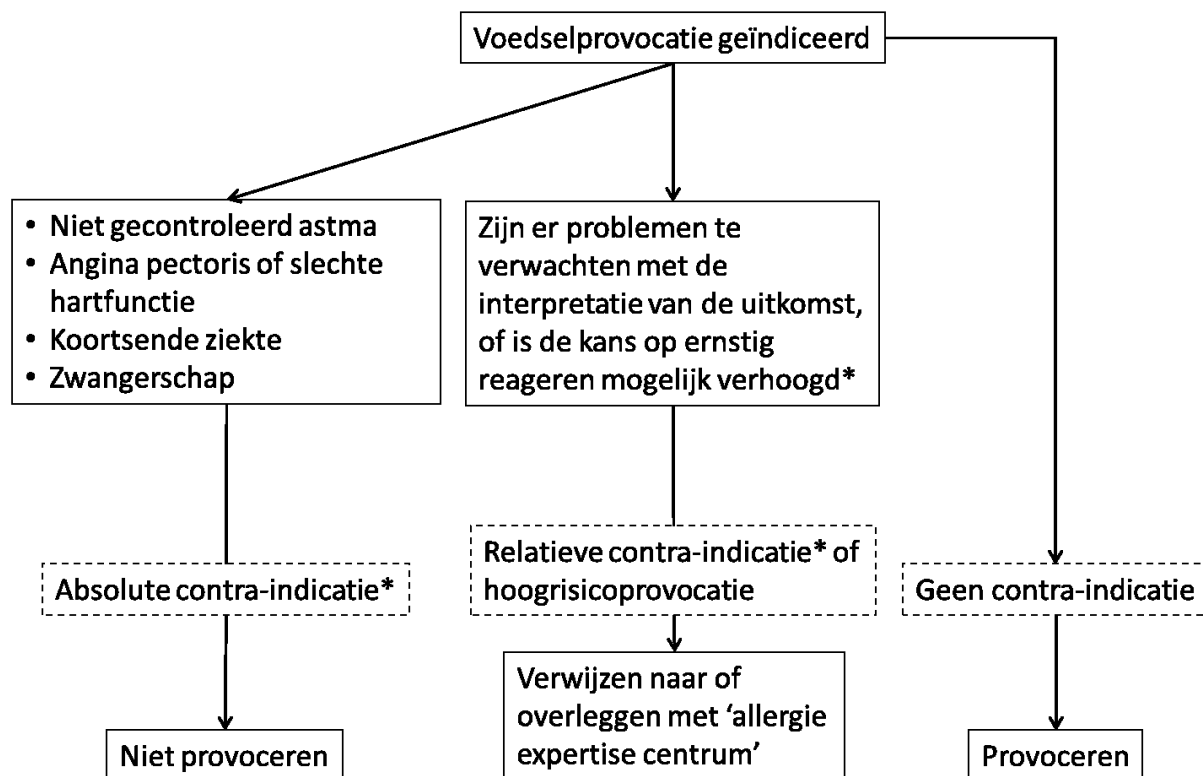
- Medicatie en cofactoren die kunnen interfereren met veiligheid of uitkomst van de provocatie:
 - Antihistaminica of medicatie met antihistamine werking die niet minimaal 5 x de halfwaardetijd voorafgaande aan de provocatie gestaakt kan worden;
 - Gebruik van hoge doses lokale of inhalatiesteroïden, orale steroïden (> 5 mg per dag), calcineurineblokkers, leukotriënantagonisten of bèta-agonisten bedoeld om een atopische ziekte onder controle te houden, of klachten van een atopische ziekte ondanks gebruik van middelhoge doseringen van de genoemde medicijnen;
 - Chronisch gebruik van NSAID's die niet tijdelijk gestaakt kunnen worden;
 - Chronisch gebruik van een bètablokker die niet tijdelijk gestaakt kan worden (*absoluut*);
 - Hoge doses systemische steroïden waarbij de steroïden niet gedurende 7 tot 14 dagen voorafgaande aan de provocatie gestaakt kunnen worden ofwel gebruik van andere immuunsuppressiva;
 - Behandeling met omaluzimab;
 - Aanwezigheid van cofactoren die van invloed kunnen zijn op de drempel waarop de patiënt reageert of op de ernst van reageren, zoals ACE-remmers, antacida en alcoholgebruik.

B-lijst

(Verwijzing naar of overleg met allergie-expertisecentrum wordt aanbevolen)

- Alle relatieve contra-indicaties die genoemd zijn in A-lijst;
- Situaties waarbij de kans op ernstiger reageren tijdens provoceren verhoogd is (zie onder 5.4).

Keuzeschema provocatie niet-provoceren of verwijzen naar allergie expertise centrum



Figuur 3.1. Absolute en relatieve contra-indicaties voor provocatie

*De volledige lijst met absolute en relatieve contra-indicaties staan genoemd in de A- en B-lijst onder punt 3.4

3.5 Conclusie

Contra-indicaties bij voedselprovocaties

Contra-indicaties voor provocaties worden gevormd door factoren die geassocieerd zijn met een toename van het risico op anafylaxie of die de behandeling van anafylaxie negatief beïnvloeden en door condities die de interpretatie van de uitkomst van de provocatie bemoeilijken.

In studies met voedselprovocaties zijn patiënten met slechte lichamelijke conditie of actieve of slecht gecontroleerde chronische aandoeningen en patiënten die bepaalde potentieel risicovolle medicatie gebruiken, altijd geëxcludeerd. Daarom is geen direct bewijs te vinden voor een effect van deze aandoeningen en deze medicatie op de kans op ernstig reageren tijdens of de interpretatie van een voedselprovocatie.

3.6 Van bewijs naar aanbeveling

3.6.1 Kwaliteit van bewijs

Er is gebruik gemaakt van bestaande richtlijnen en retrospectieve studies, waarvan de kwaliteit van bewijs niet is vastgesteld.

3.6.2. Patiëntperspectief en perspectief van de professional

Medische condities als astma en eczeem zijn vaak tijdelijk niet onder controle, aandoeningen als virale infecties, rhinoconjunctivitis door pollen zijn vaak tijdelijk van aard en medicatie kan vaak zonder risico voor de patiënt tijdelijk gestaakt worden. In die situaties lijkt het voldoende dat er aanwijzingen zijn dat dergelijke condities en medicatie een verhoogd risico kunnen vormen op ernstiger reageren, de behandeling van anafylaxie kunnen bemoeilijken of de interpretatie van de uitkomst van de provocatie bemoeilijken. Het is in het belang van patiënt en arts dat elke mogelijke en vermijdbare situatie wordt vermeden waarin de patiënt ernstiger kan reageren of de kans op een onbesliste uitkomst verhoogd is, ook al ontbreekt direct bewijs dat dit risico er daadwerkelijk is.

Als de indicatie voor een voedselprovocatie hard is en een bepaalde contra-indicatie vermoedelijk niet op korte termijn zal verdwijnen, wordt geadviseerd te overleggen met een allergie-expertisecentrum over hoe de provocatie het best uit te voeren en de wat de beste provocatie setting is. De werkgroep is van mening dat voor provocaties bij patiënten met een relatieve contra-indicatie of die een verhoogd kans hebben op een ernstige reactie, ruime ervaring nodig is om tot een goede indicatiestelling te komen, de juiste keuze te maken voor het provocatiemateriaal en provocatieschema en voor de behandeling van ernstige allergische reacties. Deze ervaring is het meest voorhanden in zogenoemde allergie-expertisecentra.

Daarbij moet de patiënt goed worden betrokken bij de keuze voor al dan niet uitvoeren van de provocatie, met name bij relatieve risico's. Voor de patiënt is het een individuele afweging tussen het ondergaan van een provocatie met meer risico's en dieetfactoren die de kwaliteit van leven negatief beïnvloeden.

In de praktijk worden de volgende risicofactoren van belang geacht:

Atopische aandoeningen en chronische urticaria die kunnen interfereren met de uitkomst van de provocatie:

a. Actieve allergische aandoening en chronische urticaria

Wanneer er een actieve allergische aandoening bestaat tijdens de provocatie, is het aannemelijk dat tijdens de provocatie aangaande die betreffende tractus geen goed onderscheid kan worden gemaakt tussen een exacerbatie van de klachten op basis van het natuurlijke, wisselende beloop en een beginnende allergische reactie. Hierdoor bestaat het risico dat een beginnende allergische reactie op het te provoceren voedingsmiddel niet als zodanig wordt herkend, waardoor bij voortzetten van de provocatie potentieel ernstiger symptomatologie ontstaat. Met betrekking tot dit laatste aspect is geen literatuur beschikbaar.

b. Onvoldoende gecontroleerde allergische aandoening

Dit betreft ernstig eczeem en gedeeltelijk of niet gecontroleerd astma, waarbij ondanks maximale behandeling geen volledige controle is bereikt. Er is met name geen bewijs in de literatuur dat ernstig eczeem kan leiden tot een ernstiger beloop van een eventuele anafylaxie, maar in de praktijk lijkt dat wel zo te zijn.

Ziekten en condities die kunnen interfereren met veiligheid of uitkomst van de provocatie:

c. Infecties, koorts en vaccinatie

Er is geen literatuur over de invloed van een zojuist gekregen vaccinatie met de daarbij behorende immuunrespons op voedselprovocaties en potentiële reacties. Het lijkt zinvol om de *state of the art* in het kader van subcutane immunotherapie, waarbij immunotherapie wordt ontraden in de week voor en de week na de vaccinatie, te extrapoleren naar voedselprovocaties. Ook bij patiënten die koorts en dus een actieve infectie hebben, lijkt uitstel van de provocatie tot herstel is opgetreden noodzakelijk.

d. Zwangerschap

Zwangerschap is een risicofactor voor gecompliceerd beloop van anafylaxie; mogelijk is er een verhoogd risico op partus prematurus. Er is geen grotere kans op of ernstiger beloop van de anafylaxie zelf.

e. Actieve chronische aandoening (niet nader gespecificeerd)

Er is geen literatuur beschikbaar die op gerandomiseerde wijze een risico-inschatting mogelijk maakt. De keuze berust op de klinische inschatting van de arts.

f. Wanneer problemen kunnen worden verwacht voor het verkrijgen van intraveneuze toegang of voor het open houden van de luchtwegen

Er is geen literatuur beschikbaar die op gerandomiseerde wijze een risico-inschatting mogelijk maakt. De keuze berust op de klinische inschatting van de arts.

g. FEV1 < 70%

Uitgaande van de ervaringen bij pulmonologisch onderzoek, die ertoe hebben geleid dat histamineprovocatie slechts wordt uitgevoerd bij een FEV1 boven 70%, lijkt het aangewezen dezelfde grens te hanteren bij voedselprovocaties.

h. Slechte hartfunctie en instabiele angina pectoris

Het lijkt aangewezen om bij een slechte of instabiele cardiale situatie geen risico's te nemen die zouden kunnen lijden tot anafylaxie, omdat zowel de anafylaxie als de behandeling daarvan tot ernstige morbiditeit en mortaliteit zou kunnen leiden.

Medicatie en aanwezigheid van cofactoren die kunnen interfereren met de veiligheid of uitkomst van de provocatie

i. NSAID's

In de praktijk worden er geen problemen gezien van een dosis van 100 mg aspirine of lager, zoal veel wordt toegepast bij cardiale en cerebrale vasculopathie. Hiervoor is echter geen bewijs in de literatuur.

j. Gebruik van immuunsuppressiva

Ten tijde van de provocatie wordt gebruik van medicatie die de mogelijke allergische reacties kan beïnvloeden, zoals steroïden en andere immuunsuppressiva, ontraden. Hiervoor is geen bewijs in de literatuur. Ook wordt geadviseerd om geen steroïden toe te passen ter behandeling van een exacerbatie in de 14 dagen voorafgaand aan de provocatie, gezien de kans op rebound in deze periode.

Wat betreft omalizumab moet worden opgemerkt dat de uitkomst van de provocatie slechts geldig is zolang de therapie wordt voortgezet. Na het staken van omalizumab moet de provocatie herhaald worden.

k. Cofactoren

Er zijn diverse cofactoren bekend die een rol spelen bij anafylaxie. In een recente review (37) worden genoemd inspanning, menstruatie, NSAID's, alcohol, lichaamstemperatuur, acute infecties en antacida. Een deel hiervan is al ter sprake gekomen. Forse lichamelijke inspanning moet tijdens reguliere provocatie vermeden worden; inspanningsafhankelijke voedselafhankelijke anafylaxie valt buiten het bestek van deze richtlijn. De invloed van hormonale veranderingen op voedselallergische reacties is pas recent beschreven en nog onderhevig aan discussie. Van alcohol is het effect als cofactor onduidelijk, maar alcoholgebruik beïnvloedt in elk geval de symptoomperceptie van de patiënt. De lichaamstemperatuur heeft een nauwe

spreiding; zowel in een koude als in een warme omgeving kan de ernst van de reactie toenemen. De pathofysiologie hiervan is onduidelijk. Antacida kunnen zowel op korte als op langere termijn allergische reacties geven. Protonpompremmers (PPI) zouden sensibilisatie vergemakkelijken. Bij PPI-gebruik kan de vertering van allergenen worden vertraagd, waardoor een grotere hoeveelheid intacte allergenen de bloedbaan kan bereiken en de kans op een ernstiger reactie vergroot is.

3.7 Aanbevelingen

Absolute contra-indicaties

Aanbeveling 7

Aanbevolen wordt om bij patiënten met absolute contra-indicatie geen provocaties te doen, maar af te wachten totdat, of maatregelen te treffen zodat de contra-indicatie niet meer actueel is.

Rationale

De absolute contra-indicaties staan genoemd onder punt 3.4, *expert opinion*.

Voor veel contra-indicaties geldt dat zij tijdelijk van aard zijn. Medicatie die kan interfereren met de uitkomst van de provocatie of met de behandeling van een reactie tijdens de provocatie, kan vaak worden gestaakt of vervangen worden voor een alternatief. Omdat gestreefd wordt naar optimale risicobeperking en provocatie een electieve procedure is, wordt aanbevolen provocaties pas te verrichten als een absolute contra-indicatie niet meer actueel is.

Relatieve contra-indicaties

Aanbeveling 8

Aanbevolen wordt om over patiënten met een relatieve contra-indicatie en patiënten die een verhoogde kans hebben op ernstig reageren tijdens provocatie, te overleggen met, of te verwijzen naar een allergie-expertisecentrum.

Rationale

Wat wordt verstaan onder een allergie-expertisecentrum en wanneer sprake is van een relatieve contra-indicatie, is besproken onder punt 3.4, *expert opinion*. Wanneer de kans op ernstig reageren verhoogd is, wordt besproken in hoofdstuk 4.

Voorop staat dat de kans op ernstig reageren tijdens de provocatie en de kans op een onbesliste uitkomst zo klein mogelijk moet worden gemaakt. Met een allergie-expertisecentrum kan besproken worden hoe hard de indicatie is, en bij een harde indicatie hoe de provocatie het best uitgevoerd kan worden, in welke setting en in welk ziekenhuis. Allergie-expertisecentra kunnen met omliggende centra afspraken maken over welke provocaties in het expertisecentrum plaats moeten vinden en voor welke provocatie in een ander centrum verantwoord is.

In geval van persisterende relatieve contra-indicaties moet altijd de individuele afweging gemaakt worden tussen het risico op een potentieel ernstige reactie en het voordeel van zekerheid over het bestaan van de voedselallergie. Zeker bij aanwezigheid van meerdere contra-indicaties moet deze afweging altijd in samenspraak met de patiënt worden gemaakt (gedeelde besluitvorming).

Aanbeveling 9

In situaties waarbij de patiënt een medicijn gebruikt dat de kans op ernstiger reageren kan vergroten, dat een adequate behandeling van anafylaxie kan belemmeren of dat de interpretatie van de uitkomst kan bemoeilijken, wordt – in overleg met de arts die het medicijn heeft voorgeschreven – aanbevolen het medicijn tijdelijk te staken of te vervangen door een alternatief.

Rationale

Geadviseerd wordt de reguliere medicatie die de patiënt gebruikt wel door te gebruiken in die dosering waarmee de onderliggende ziektebeelden stabiel zijn. Het is bijvoorbeeld niet wenselijk dat inhalatie medicatie vanwege een eventueel potentieel nadelige effect op interpretatie van de uitkomst van de provocatie wordt afgebouwd maar alleen als het astma ook onder controle is met een lagere doses of frequentie van de inhalatie medicatie.

Geadviseerd wordt wel antihistaminica voor de duur van ten minste 72 uur te staken omdat die huidreacties kunnen onderdrukken en daarmee milde allergische reacties of de beginnende klachten van een ernstige reactie kunnen maskeren.

Aanbeveling 10

Uitstel van de provocatie moet overwogen worden als in de voorafgaande veertien dagen systemische steroïden zijn gebruikt, vanwege het risico op rebound van de aandoening waarvoor de steroïden zijn voorgeschreven.

Rationale

Er zijn beperkte (retrospectieve) data aanwezig die aangevuld met andere richtlijnen en klinische expertise, de basis vormen voor de adviezen ten aanzien van absolute en relatieve contra-indicaties.

De patiënten maken een individuele afweging betreffende de maatregelen die zij moeten nemen bij een niet bevestigde allergie, gebaseerd op de effecten op kwaliteit van leven en de verwachte risico's. Deze moeten dus in het gesprek met de patiënt aan de orde komen (gedeelde besluitvorming).

3.8 Literatuur

1. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organisation (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Ped Allergy Immunol* 2010;21:1-125.
2. Boyce JA, Assa'ad A, Burks W, Jones SM, Sampson HA, Wood R et al. Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Summary of the NIAID-sponsored Expert Panel. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1105-18.
3. Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna AL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS, et al. Work Group report: Oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:S365-83.
4. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1260-74.
5. Järvinen KM, Sicherer SH. Diagnostic oral food challenges: procedures and biomarkers. *J Immunol Meth* 383 (2012) 30-38
6. Wölbring F, Biedermann T. Anaphylaxis: opportunities of stratified medicine for diagnosis and risk assessment. *Allergy* 2013;68:1499-508.
7. Wölbring F, Fischer J, Körbele M, Kaseler S, Biedermann T. About the role and underlying mechanism of cofactors in anaphylaxis. *Allergy* 2013;68:1085-92.
8. Perry TT, Matsui EC, Conover-Walker MK, Wood RA. Risk of oral food challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1164-8.
9. Cardona V, Luengo O, Garriga T, Labrador-Horrillo M, Sala-Cunill A, Izquierdo A, et al. Co-factor-enhanced food allergy. *Allergy* 2012;67:1316-8.
10. Summers CW, Pumphrey RS, Woods CN, McDowell G, Pemberton PW, Arkwright PD. Factors predicting anaphylaxis to peanuts and tree nuts in patients referred to a specialist center. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:632-8.c632.
11. Rueff F, Przybilla B, Bilo MB, Müller U, Scheipl F, Aberer W, et al. Predictors of severe systemic anaphylactic reactions in patients with hymenoptera venom allergy: importance of baseline serum tryptase – a study of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Interest Group on Insect Venom Hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1047-54.
12. Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:371-6.
13. Lee S, Hess EP, Nestler DM, Bellamkonda Athmaram VR, Bellolio MF, Decker WW, et al. Antihypertensive medication use is associated with increased organ system involvement and hospitalization in emergency department patients with anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:1103-8.
14. Suzuki Y, Ra C. Analysis of the mechanism for the development of allergic skin inflammation and the application for its treatment: aspirin modulation of IgE-dependent mast cell activation: role of aspirin-induced exacerbation of immediate allergy. *J Pharmacol Sci* 2009;110:237-44.
15. Matsuo H, Morimoto K, Akaki T, Kaneko S, Kusatake K, Kuroda T, et al. Exercise and aspirin increase levels of circulating gliadin peptides in patients with wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 2005;35:461-6.
16. Hompes S, Dölle S, Grünhagen J, Grabenhenrich L, Worm M. Elicitors and co-factors in food-induced anaphylaxis in adults. *Clin Transl Allergy* 2013;3:38.
17. Untersmayr E, Jensen-Jarolim E. The role of protein digestibility and antacids on food allergy outcomes. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1301-8.
18. Asero R. Hypersensitivity to lipid transfer protein is frequently associated with chronic urticaria. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2011;43:19-21.
19. Calvani M, Cardinale F, Martelli A, Muraro A, Pucci N, Savino F et al. Risk factors for severe pediatric food anaphylaxis in Italy. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:813-9.
20. Iribarren C, Tolstykh IV, Miller MK, Eisner MD. Asthma and the prospective risk of anaphylactic shock and other allergy diagnosis in a large integrated health care delivery system. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:371-7.
21. Kanman JA, Epstein TG. Immunotherapy Safety: What have we learned from surveillance surveys? *Cur Allergy Asthma Rep* 2013;13:381-8.

22. Pumphrey. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 1999;30:1144-50.
23. Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to food. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:191-3.
24. Sampson HA, Mendelson L, Rosen JP. Fatal and near-fatal anaphylactic reactions to food in children and adolescents. *N Engl J Med* 1992;327:380-4.
25. Brown AFT, McKinnon D. Emergency department anaphylaxis: A review of 142 patients in a single year. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:861-6.
26. Vlieg-Boerstra BJ, Duiverman EJ, Heide S van der, Bijleveld CM, Kukler J, Dubois AE. Should children with a history of anaphylaxis to foods undergo challenge testing? *Clin Exp Allergy*. 2008;38:1935-42.
27. González de Olano D, de la Hoz Caballer B, Núñez López R, Sánchez Muñoz L, Cuevas Agustín M, Diéguez MC, et al. Prevalence of allergy and anaphylactic symptoms in 210 adult and pediatric patients with mastocytosis in Spain: a study of the Spanish network on mastocytosis (REMA). *Clin Exp Allergy* 2007;37:1547-55.
28. Bonadonna P, Perbellini O, Passalacqua G, Caruso B, Colarossi S, Dal Fior D, et al. Clonal mast cell disorders in patients with systemic reactions to Hymenoptera stings and increased serum tryptase levels. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:680-6.
29. Portnoy J, Bagstad K, Kanarek H, Pacheco F, Hall B, Barnes C. Premedication reduces the incidence of systemic reactions during inhalant rushimmunotherapy with mixtures of allergenic extracts. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1994;73:409-18.
30. Hejjaoui A, Ferrando R, Dhivert H, Michel FB, Bousquet J. Systemic reactions occurring during immunotherapy with standardized pollen extracts. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:925-33.
31. Nielsen L, Johnson CR, Mosbech H, Poulsen LK, Malling HJ. Antihistamine premedication in specific cluster immunotherapy: a double-blind, placebocontrolled study. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1207-13.
32. Brockow K, Kiehn M, Riethmüller C, Vieluf D, Berger J, Ring J. Efficacy of antihistamine pretreatment in the prevention of adverse reactions to Hymenoptera immunotherapy: a prospective, randomized, placebocontrolled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:458-63.
33. Berchtold E, Maibach R, Müller U. Reduction of side effects from rushimmunotherapy with honey bee venom by pretreatment with terfenadine. *Clin Exp Allergy* 1992;22:59-65.
34. Reimers A, Hari Y, Müller U. Reduction of side-effects from ultrarush immunotherapy with honeybee venom by pretreatment with fexofenadine: a double-blind, placebo-controlled trial. *Allergy* 2000;55:484-8.
35. Brown SGA. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;371-6.
36. Alvarez-Twose I, Vañó-Galván S, Sánchez-Muñoz L, Morgado JM, Matito A, Torreló A, et al. Increased serum baseline tryptase levels and extensive skin involvement are predictors for the severity of mast cell activation episodes in children with mastocytosis. *Allergy* 2012;67:813-21.
37. Niggemann B, Beyer K. Factors augmenting allergic reactions. *Allergy* 2014;69:1582-7.

Hoofdstuk 4. Keuze tussen open en dubbelblinde provocatie

Vragen

- Hoe vaak komen fout-positieve en ongewenste provocatie-uitkomsten voor en kunnen deze kansen vooraf worden geschat?
- Kan de kans op een overtuigend positieve uitkomst of negatieve uitkomst vooraf worden geschat?

4.1 Achtergrond

Provocatie van een voedingsmiddel kan op verschillende manieren plaatsvinden. Een provocatie kan verricht worden met het verdachte voedingsmiddel in een zo onbewerkt mogelijke vorm, de zogenaamde open voedselprovocatie (OVP). Een tweede mogelijkheid is een provocatie uit te voeren waarbij de ene keer een placebo en de andere keer het verdachte voedingsmiddel gemaskeerd in bijvoorbeeld een drank, koek, reep of pannenkoek wordt gegeven, de zogenaamde dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie (DBPGVP). Om een voedingsmiddel te maskeren wordt het verwerkt in een matrix (recept) en worden ingrediënten toegevoegd waardoor smaak, geur, textuur en kleur van het product (verum) niet te onderscheiden valt van die van de placebo (zie hoofdstuk 6). Bij beide provocaties wordt de testdosis stapsgewijs met regelmatige intervallen in oplopende dosering gegeven.

Door dubbelblinde provocaties te verrichten kan men nagaan hoe vaak fout-positieve of onbesliste resultaten gevonden zouden kunnen worden. Het aantal reacties met overtuigende objectieve klachten op de placebodag van een DBGVP geeft dan een indicatie van het potentieel aantal fout-positieve reacties als men alleen OVP's zou doen. Het aandeel reacties met niet-persisterende, progressieve subjectieve of niet overtuigende objectieve klachten geeft dan een indicatie van het potentiële percentage onbesliste uitkomsten. Een andere mogelijkheid om achter deze ongewenste uitkomsten te komen is op elke OVP met een positieve uitkomst een DBPGVP te laten volgen en na te gaan hoeveel van deze OVP's fout-positief bleken.

De OVP en de DBGVP hebben beide voor- en nadelen. In dit deel wordt beschreven wanneer welke type provocatie de voorkeur verdient. Bij de keuze tussen OVP en DBPGVP wordt in dit hoofdstuk niet rekening gehouden met de kans op vooringenomenheid (bias). De werkgroepleden realiseren zich dat er bij vrijwel elke provocatie vooraf een bepaald verwachtingspatroon (bias) is bij de patiënt en arts met betrekking tot de mogelijke uitkomst. Omdat wat vooraf verwacht wordt door de arts en/of patiënt subjectief is, en de grootte daarvan niet valt uit te drukken, is gekozen om de verwachting van een positieve of negatieve uitkomst geen rol te laten spelen bij de keuze voor de ene of de andere vorm van provocatie.

In dit hoofdstuk wordt ook nagegaan wat de kans is op ongewenste uitkomsten bij een OVP en of de voorafkans op een ongewenste uitkomst valt in te schatten.

4.2 Methode

Aangezien er te weinig studies van voldoende omvang zijn die OVP en DBPGVP met elkaar vergelijken, zijn via de experts in de werkgroep sleutelartikelen opgevraagd en is via de referenties gezocht naar aanvullende studies (sneeuwbalmethode). Gezocht is naar studies die als doel hadden het percentage fout-positieven en onbesliste resultaten op te sporen of studies waarbij deze uitkomsten zijn vermeld. Het selectie criterium was een uitgangsvraag gelijk aan die van de vragen van dit hoofdstuk. Er werden uiteindelijk 2 studies geïncludeerd. Ook is gekeken in bestaande richtlijnen, te weten die van de WAO (DRACMA), de NIAID, de EAACI, de AAAAI, SFAIC en SP2A, en PRACTALL (1-6), wat de aanbevelingen zijn ten aanzien van de keuze voor open of dubbelblinde provocatie en op welke bronnen die zijn gebaseerd. Er is gebruik gemaakt van een relevante passage uit een andere, in ontwikkeling zijnde richtlijn en de studie die daarvoor is gebruikt (7).

4.3 Bespreking wetenschappelijke literatuur

Kans op een fout-positief of onbeslist resultaat

In de studie van Ahrens et al. (8) werden retrospectief 740 DBPGVP's onderzocht op het voorkomen van placeboreacties. Bij 2,8% (21/740) was een placeboreactie opgetreden. Bij de kinderen onder 1,5 jaar trad in 4% van de provocaties een placeboreactie op, bij de kinderen boven de 1,5 jaar in 1,5%. Huidreacties werden vooral gezien bij kinderen met fors atopisch eczeem.

In de studie van Vlieg-Boerstra et al. (9) werden de percentages subjectieve en objectieve, onmiddellijke en late reacties op de placebostap van de DBPGVP geanalyseerd. In totaal ondergingen 105 gesensibiliseerde kinderen (mediaan 5,3 jaar, spreiding 0,7–16,6 jaar; 68 jongens, 89% met eczeem) 132 DBPGVP's met koemelk, kippenei, pinda, hazelnoot en soja. Sommigen ondergingen dus meer dan 1 provocatie. In 17 provocaties (12,9%) ontstond een reactie op de placebodag. De hoeveelheid directe en late placeboreacties waren gelijk verdeeld; circa 65% betrof objectieve, 35% subjectieve placeboreacties. Er werden huidreacties genoteerd (gegeneraliseerde jeuk en urticaria: $n = 3$), gastro-intestinale symptomen (misselijkheid en buikpijn; $n = 5$) en lokale, bovenste- en onderste luchtwegsymptomen (stridor, dikke keel, jeukende keel, mond of tong; $n = 1$). Geen van de kinderen had een anafylactische (cardiovasculaire) reactie op placebo.

In de studie van Venter et al. (10) ondergingen kinderen met een voor allergie verdachte anamnese een OVP. Indien de OVP positief was, werd deze gevolgd door een DBPGVP met hetzelfde allergeen. Het percentage kinderen met eczeem werd niet vermeld. Van de 181 OVP's bij 137 kinderen (leeftijd 1-15 jaar) waren er 80 positief bij 69 kinderen. Bij 41 kinderen (totaal 46 DBPGVP's: 11 gedurende één dag, 35 gedurende een week) konden de resultaten van OVP en DBPGVP vergeleken worden. In 61% van de gevallen werd de positieve OVP bevestigd met de DBPGVP, dus 39% was fout-positief. Het percentage fout-positieve uitkomsten bij kinderen < 3 jaar was niet hoger dan dat bij kinderen > 3 jaar.

In de studie van Brouwer et al. (11), die besproken wordt in de in ontwikkeling zijnde richtlijn betreffende koemelkallergie, is bij kinderen jonger dan 5 maanden met eczeem en verdenking op koemelkallergie (gastro-intestinale en soms respiratoire klachten bij gebruik van een zuigelingenvoeding op basis van koemelk) nagegaan of probiotica de progressie van eczeem en het ontstaan van nieuwe sensibilisaties kon voorkomen. In deze studie ondergingen 22 kinderen in de eerste lijn een OVP na gedurende 3-5 weken een weihydrolysaat te hebben gebruikt. Als er tijdens de OVP geen klachten optraden, werd thuis nog 5-7 dagen een zuigelingenvoeding op basis van koemelk gegeven.

Als tijdens de OVP of in de periode van 5-7 dagen erna geen klachten optraden, werd de diagnose koemelkallergie verworpen. Als bij de OVP een acute reactie optrad, volgde nog een DBPGVP. De ouders van patiënten met een reactie in de periode na de OVP kregen het advies om na de DBPGVP-dag placebo of verum nog in opklimmende hoeveelheden te geven. 14 van de 22 kinderen, die een OVP ondergingen, reageerden positief ($n = 6$) of hadden een dubieuze reactie ($n = 8$). Alle 14 ondergingen ze een DBPGVP, maar bij slechts 4 van degenen met een positieve OVP, viel deze positief uit.

In een pilotstudie van de *Richtlijn Diagnostiek van koemelkallergie bij kinderen in Nederland* (12) zijn de resultaten van de eerste 50 DBPGVP's bij flesgevoede kinderen, uitgevoerd op de consultatiebureaus van Zuidzorg, retrospectief vergeleken met die van de 50 laatste, in diezelfde regio volgens de tot dan gebruikelijke procedure, meestal thuis uitgevoerde OVP's. (7) In de OVP-groep was de provocatie bij 36 van de 50 (72%) kinderen positief, bij 2 (4%) dubieus, en bij 12 (24%) negatief. In de DBPGVP-groep was de provocatie bij 13 van de 50 kinderen (26%) positief, bij 4 (8%) dubieus en bij 33 (66%) negatief. Het aantal positieve testen was bij de DBPGVP's significant lager dan in de OVP groep ($p = 0,01$).

Er zijn meer studies die het aantal onbesliste uitkomsten vermelden. Omdat het altijd studies betreft waarbij DBPGVP's zijn gedaan en strikte inclusiecriteria en strenge stopcriteria zijn gehanteerd, zijn de gevonden percentages onbesliste uitkomsten vaak minimaal en niet representatief voor de dagelijkse praktijk, waarin ook OVP's worden verricht met minder strenge stopcriteria en bij patiënten die niet voldoen aan strenge inclusiecriteria.

4.4 Expert opinion

Voorafkans op een negatief of positief resultaat

De werkgroep is van mening dat als een patiënt na inname van een enkelvoudig allergeen of na een maaltijd, waarin na dieetanalyse nog maar een verdacht allergeen overblijft, gereageerd heeft met acute, maar milde, subjectieve of niet typisch allergische klachten, en er geen sensibilisatie is voor dit allergeen dan is de kans op een allergische reactie tijdens provocatie laag. In deze situaties kan initieel voor een OVP gekozen worden, tenzij er sprake is van een situatie die de kans op een onbesliste uitkomst verhoogt; in die situaties is het advies altijd een dubbelblinde provocaties te doen.

Situaties waarin de kans op een onbesliste uitkomst zijn verhoogd zijn:

- wanneer anamnestic de te verwachten klachten subjectief of niet overtuigend objectief zijn;
- wanneer de patiënt pre-existent eczeem heeft;
- wanneer de klachten later dan 2 uur na inname optraden;
- wanneer de patiënt angst heeft voor een reactie.

Bij een acute ernstige reactie zonder sensibilisatie, een acute reactie met sensibilisatie of sensibilisatie zonder gedocumenteerde reactie is de kans op een allergische reactie tijdens provocatie aanwezig maar hoe groot die kans is precies in de verschillende situaties valt niet goed vooraf in te schatten. In deze gevallen verdient de DBPGVP de voorkeur om de kans op een vals positieve uitslag uitkomst zo gering mogelijk te maken.

4.5 Conclusie

Kans op fout-positieve of onbesliste uitkomst

Bij kinderen met eczeem bij wie alleen open provocaties worden verricht, ligt de kans op een fout-positieve of onbesliste uitkomst van de provocatie, afgemeten aan het aantal gerapporteerde placeboreacties, tussen 25% en 75% (8, 13).

Leeftijd speelde in de studie van Ahrens et al. (8) geen rol bij de kans op een fout-positieve uitkomst; integendeel, de kans op een placeboreactie was verhoogd bij kinderen < 1,5 jaar in een studie. In deze studie bleek de kans op huidreacties significant hoger als de kinderen fors eczeem hadden. In andere studies is niet expliciet gekeken naar bepaalde risicofactoren voor placeboreacties.

Gegevens over de kans op een fout-positieve reactie bij kinderen zonder eczeem en bij volwassenen met of zonder eczeem ontbreken. Gezien de aard van in de studies beschreven placeboreacties (urticaria, gastro-intestinale en respiratoire klachten) kan men verwachten dat, met uitzondering van de huidreacties, klachten niet vaker optreden bij patiënten met eczeem dan bij patiënten zonder eczeem. Met andere woorden: elke patiënt loopt een onbekende kans op een placeboreactie.

Kans op een negatieve of duidelijk positieve uitkomst

Uit hoofdstuk 2 blijkt dat de voorafkans op een positieve uitkomst van een provocatie bij met SPT of sIgE bepaalde zeer sterke sensibilisatie, verhoogd is, maar nooit 100% > Voor de meeste allergenen is dit niet veel hoger dan maximaal 50%. In centra met in hun eigen populatie bepaalde afkapwaarden kunnen bij verdenking op pinda- en hazelnootallergie met CRD soms positieve voorafkansen van 90% worden bereikt (zie hoofdstuk 2).

4.6 Van bewijs naar aanbeveling

4.6.1 Kwaliteit van bewijs

Er zijn enkel observationele studies gevonden die relevant bleken voor het beantwoorden van deze uitgangsvraag. De kwaliteit van het bewijs hiervan is niet beoordeeld.

4.6.2 Balans van voordelen en nadelen

Het lijkt logisch om altijd te kiezen voor een test met het laagste percentage ongewenste uitkomsten, dus de DBPGVP. Als men echter provocaties wil uitvoeren bij patiënten van wie men vermoedt dat zij niet allergisch

zijn, dan kan men ook eerst kiezen voor een OVP. Er is dan een lage voorafkans (*pretest probability*) op een allergische reactie. Omdat in die situaties OVP's vaak een negatief resultaat opleveren, kan men veel dure en arbeidsintensieve DBPGVP's voorkomen. Als de uitkomst van de OVP onbeslist is, dan dient alsnog een DBPGVP verricht te worden. De keuze voor OVP als eerste test valt alleen te rechtvaardigen als daaropvolgende DBPGVP's in de praktijk slechts in een laag percentage nodig blijken te zijn. Als de OVP positief uitvalt, zou de diagnose voedselallergie gesteld kunnen worden als de kans op een fout-positieve uitslag verwaarloosbaar is.

4.6.3 Keuze tussen OVP en DBPGVP

Om tot een goede aanbeveling te kunnen komen over de keuze tussen eerst OVP en direct DBPGVP, moet men zowel de voorafkans op een negatief of positief resultaat kunnen schatten als de kans op een onbesliste of fout-positieve uitkomst van de OVP. Als de kans op een fout-positief of onbeslist resultaat hoog wordt ingeschat, dan kan beter voor een DBPGVP gekozen worden. Als de kans op een negatief resultaat hoog wordt ingeschat, dan zou gestart kunnen worden met een OVP.

4.6.4 Patiëntperspectief en perspectief van de professional

Een fout-positieve provocatie bestempelt de patiënt ten onrechte als allergisch. Het gevolg is dat hij het allergeen vermijdt, wat bij allergenen als tarwe en melk het risico geeft op tekorten in de voeding, en angst kan hebben op een nieuwe reactie bij accidentele inname en op zoek moet naar dure alternatieven. Een onbesliste uitslag betekent dat de provocatie geen uitsluitsel biedt of de patiënt wel of niet allergisch is. Dit maakt dat de patiënt onzeker is en dat de test herhaald moet worden. Omdat de kans op deze ongewenste uitkomsten met een DBPGVP aanzienlijk lager is dan met een OVP, wordt aanbevolen een DBPGVP te doen wanneer de kans op een dergelijk ongewenste uitkomst groot wordt geacht.

4.6.5 Voordelen van de OVP boven de DBPGVP

- Bij een OVP wordt het voedingsmiddel in een pure, onbewerkte vorm toegediend. Als men kiest voor een DBPGVP, moet altijd nagegaan worden of de patiënt niet allergisch is voor een ander ingrediënt in het recept. Dan kan men namelijk niet gebruik maken van het gevalideerde recept; vaak is er geen alternatief gevalideerd recept voorhanden.
- Bij een DBPGVP bestaat de kans dat het allergeen door de bewerking, zoals matrixeffecten en verhitting, (een deel van) de allergeniciteit heeft verloren of dat de allergeniciteit juist is versterkt.
- Bij een OVP is maximaal 1 testdag nodig, waardoor tijd en kosten worden bespaard.
- Voor een DBPGVP wordt verum- en placebotestmateriaal gemaakt. Bereiding en distributie van een geblindeerd voedingsmiddel moeten aan aanvullende eisen voldoen (zie hoofdstuk 5) en zijn daarom duurder en gecompliceerder.
- De laatste stap kan de hoeveelheid zijn die een patiënt normaal in het dagelijkse leven in een keer zou eten ('leeftijdsadequate portie'). In een DBPGVP is het lastiger en soms onmogelijk om een dergelijke hoeveelheid nog te maskeren. Als de laatste dosis van de DBPGVP niet gelijk is aan een leeftijdsadequate portie, dan is na een negatieve test de kans op een acute reactie bij de introductie thuis verhoogd. Zo nodig kan de hoogste stap open worden gedaan.
- Bij een OVP (of een open gift aan het einde van de DBPCFC) is er het voordeel dat de patiënt ziet wat hij eet, waardoor al een stukje angst wordt overwonnen. Dit kan de introductie thuis (bij een negatieve uitkomst) gemakkelijker maken.

4.6.6 Voordelen van DBPGVP t.o.v. OVP

De mogelijke uitkomsten van OVP en DBPGVP zijn fout-negatief, echt negatief, fout-positief, echt positief en onbeslist. Fout-negatieve, fout-positieve en onbesliste resultaten zijn ongewenste uitkomsten. De DBPGVP heeft hierin een potentieel belangrijk voordeel boven de OVP. Bij een DBPGVP wordt het provocatiemateriaal gemaskeerd en wordt de verumdag met een placebotag vergeleken. Op deze wijze wordt bias gereduceerd en zijn de te verwachten percentages fout-positieve en onbesliste uitkomsten lager dan bij OVP's.

4.6.7 Inschatting voorafkans op negatief of positief resultaat

In de praktijk maakt een arts mede op basis van zijn ervaring een individuele inschatting over de grootte van de kans die een patiënt heeft op een reactie. Dit valt niet in maat en getal uit te drukken. Bij de

aanbevelingen worden de situaties genoemd waarin de kans op een positieve of negatieve uitkomst hoog of laag wordt geschat.

Er is niet onderzocht wat de kans is op een placeboreactie bij kinderen of volwassenen zonder eczeem. Op basis van de aard van de klachten tijdens placeboreacties, die met name uit urticaria en buikpijn bestonden, wordt echter niet verwacht dat die minder vaak zullen voorkomen dan bij kinderen met eczeem. Op basis van *expert opinion* veronderstelt de werkgroep dat de kans op een onbesliste uitkomst verhoogd is bij patiënten met pre-existent eczeem. Bij patiënten zonder eczeem met een verhoogde kans op een negatieve uitkomst kan gekozen worden voor een initiële OVP. Bij patiënten met eczeem wordt geadviseerd initieel altijd te kiezen voor een DBPGVP.

Richtlijnen

De aanbevelingen van de verschillende richtlijnen van WAO (DRACME), NIAID, EAACI, AAAAI, SFAIC/SP2A en PRACTALL staan hieronder samengevat.

Aanbevelingen	Evidence level	Grade	Key reference
De voedselprovocatietest (met name de DBPCVP) is de gouden standaard voor het stellen van de objectieve diagnose IgE- of niet-IgE-gemedieerde voedselallergie	IV	D	<i>Expert opinion</i>
VoedselprovoCATIES moeten gebruikt worden om allergie en tolerantie aan te tonen, zodat het dieet veilig kan worden uitgebreid of het voedingsmiddel gericht kan worden vermeden	IV	1A	Eigenmann, 2005 (14); Niggemann, 1994 (15); Sicherer, 1999 (16); Taylor, 2004 (17); Niggemann, 2005 (18); Bindslev-Jensen, 2004 (19); Werfel, 2007 (20); <i>expert opinion</i>
OVP kan verricht worden als eerste test als het een jong kind betreft met objectieve symptomen		1C	Host, 2003 (21); Bindlev-Jensen, 2004 (19)
De DBPCFC moet verricht worden bij subjectieve, late of atypische symptomen, als de patiënt en zijn ouders/verzorgers angstig zijn en bij wetenschappelijk onderzoek	IV	D	Bindslev-Jensen, 2004 (19); Sampson, 2012 (6); Sicherer, 2006 (22)
Elke negatieve DBPCVP moet gevolgd worden door een OVP met een adequate (dagelijkse, aan de leeftijd aangepaste) hoeveelheid voedingsmiddel	IV	1B	<i>Expert opinion</i> ; Caffarelli, 2001 (23)
Een voedselprovocatie moet verricht worden in een specialistische setting met direct beschikbare spoedinterventie; als er een matig-tot-hoog risico is op een ernstige reactie, moet direct beschikbare IC-ondersteuning aanwezig zijn	IV	D	<i>Expert opinion</i>

DRACME (alleen koemelkallergie)

<p>Algemene indicaties</p> <p>Voor DBPCFC</p> <ul style="list-style-type: none">• Eerste keus voor wetenschappelijke protocollen;• Eerste keus voor late reacties met zich chronisch ontwikkelende symptomen;• In geval van subjectieve symptomen;• Na een onbesliste OVP. <p>Voor OVP</p> <ul style="list-style-type: none">• Ter evaluatie van directe symptomen bij IgE-gemedieerde voedselallergie;• Bij grote kans op een negatieve voedselprovocatie;• Een negatieve DBPGVP moet altijd gevolgd worden door een OVP.
<p>Open provocatie thuis</p> <ul style="list-style-type: none">• Bij het klinische beeld van een late allergische reactie (chronische diarree, colitis, allergische proctocolitis, gastro-oesofageale reflux) zonder koemelk-sIgE.
<p>Open provocatie in het ziekenhuis</p> <ul style="list-style-type: none">• Koemelkallergie met anafylactische reactie (OVP niet geïndiceerd bij het stellen van de diagnose, maar als jaarlijkse evaluatie van tolerantieontwikkeling);• Generaliseerde allergische reactie in één orgaan (zoals urticaria, angio-oedeem, braken en respiratoire symptomen) die binnen 2 uur na ingestie optreedt, in combinatie met positieve koemelk-sIgE (OVP niet geïndiceerd bij het stellen van de diagnose, maar als jaarlijkse evaluatie van tolerantieontwikkeling);• Klinisch beeld van voedselallergische enteropathie (<i>food protein-induced enterocolitis syndrome</i>, FPIES) door koemelk met minstens één voorafgaande episode, zowel met als zonder sIgE voor koemelk;• Eerste introductie bij voor koemelk gesensibiliseerde kinderen;• Herintroductie van koemelk na solitaire eliminatie gedurende meerdere maanden vanwege positief sIgE zonder klinische aanwijzingen voor allergie.
<p>DBPCFC in het ziekenhuis</p> <ul style="list-style-type: none">• Matige tot ernstige therapieresistent constitutioneel eczeem met sIgE voor koemelk;• Constitutioneel eczeem geassocieerd met andere mogelijk allergische symptomen (rinitis, astma, diarree, braken, etc.), zowel met als zonder sIgE voor koemelk;• Bij een niet-suggestieve anamnese of niet-acute reactie (zoals eczeem), als de patiënt of zijn familie overtuigd is van de diagnose koemelkallergie en daardoor de neiging heeft om elk symptoom te interpreteren als gerelateerd aan koemelkingestie;• Bij subjectieve symptomen (misselijkheid, buikpijn, jeuk, orale symptomen, etc.) na koemelkingestie.

4.6.8 Middelenbeslag en haalbaarheid

Voor een groot aantal allergenen zijn nog geen gevalideerde recepten voor dubbelblinde provocaties beschikbaar. Er zijn wel recepten voor de diagnostiek van de meest voorkomende voedselallergieën: koemelk, kippenei, soja, hazelnoot, pinda, sesam, tarwe (zie hoofdstuk 6).

Idealiter zou elke provocatie dubbelblind moeten worden uitgevoerd. Provocaties zijn arbeidsintensieve kostbare tests die in de praktijk vaak negatief uitvallen. Om tijd en geld te besparen, valt te overwegen om met een OVP te starten als geschat wordt dat de kans op een negatieve uitkomst of overtuigend positieve uitkomst hoog is. Zo wordt de bestaande capaciteit efficiënter benut.

4.7 Aanbevelingen

Keuze tussen open en dubbelblinde provocatie

Aanbeveling 11

Aanbevolen wordt om voor een dubbelblinde provocatie te kiezen wanneer er een redelijke kans is op een positieve of onbesliste uitkomst.

Rationale

Omdat de kans op een onbesliste uitkomst en fout positieve uitkomst bij een DBPGVP kleiner is dan bij een OVP, heeft de dubbelblinde provocatie, de voorkeur boven de open provocatie. Bij een hoge kans op een onbesliste uitkomst is het advies altijd te kiezen voor een dubbelblinde provocatie. Situaties met een verhoogde kans op een onbesliste uitkomst zijn:

- wanneer anamnestic de te verwachten klachten subjectief of niet overtuigend objectief zijn;
- wanneer de patiënt pre-existent eczeem heeft;
- wanneer de klachten later dan 2 uur na inname optraden;
- wanneer de patiënt angst heeft voor een reactie.

Er wordt vaak aangenomen dat de kans op een fout positieve uitkomst bij kinderen jonger dan 3 jaar een stuk kleiner is, omdat jonge kinderen zich nog niet bewust zijn van wat ze eten en subjectieve klachten minder gerapporteerd worden. Echter er is geen bewijs dat fout-positieve reacties vaker optreden bij kinderen jonger dan 3 jaar; integendeel één studie laat zien dat fout positieve uitkomsten zelfs iets vaker voorkwamen bij jonge kinderen. Er wordt dan ook niet geadviseerd op basis van de leeftijd de keuze tussen een OVP en een DBPGVP te maken. Figuur 4.1 geeft een beslisschema voor de keuze tussen OVP en DBPGVP.

Aanbeveling 12

Te overwegen valt om voor een open provocatie te kiezen indien de kans op een negatieve uitkomst hoog wordt geschat.

Rationale

Door bij een grotere kans op een negatieve uitkomst initieel te kiezen voor een OVP, kan een aantal duurdere en arbeidsintensievere DBPGVP's voorkomen worden. Een negatieve OVP sluit een allergie voldoende uit. Als een OVP eindigt met milde klachten wordt geadviseerd om op de OVP nog een DBPGVP te laten volgen. Besparing van tijd en kosten wordt echter alleen bereikt als slechts in een laag percentage DBPGVP-vervolgtesten nodig zijn. Om die reden wordt aanbevolen bij een redelijke kans op een positieve of onbesliste uitkomst te kiezen voor een dubbelblinde provocatie.

Situaties met een grote kans op een negatieve uitkomst zijn:

- Als de patiënt op inname van een allergeen reageerde, maar niet gesensibiliseerd is voor dat allergeen. Provocaties met tarwe en koemelk dienen bij voorkeur altijd dubbelblind getest te worden, omdat patiënten aan deze allergenen vaak klachten toeschrijven als het opvlammen van eczeem en buikpijn. Deze klachten zijn niet typisch voor een allergische reactie. Bovendien is de ervaring dat huidtesten met soja en walnoot fout-negatief kunnen zijn (zie hoofdstuk 2); daarom verdienen dubbelblinde provocaties ook de voorkeur bij een anamnese verdacht voor walnoot- of soja-allergie;
- Als de patiënt nooit een hazelnoot, amandel of pinda heeft gegeten, gesensibiliseerd is voor een van deze allergenen en de sensibilisatie verklaard kan worden door kruissensibilisatie.

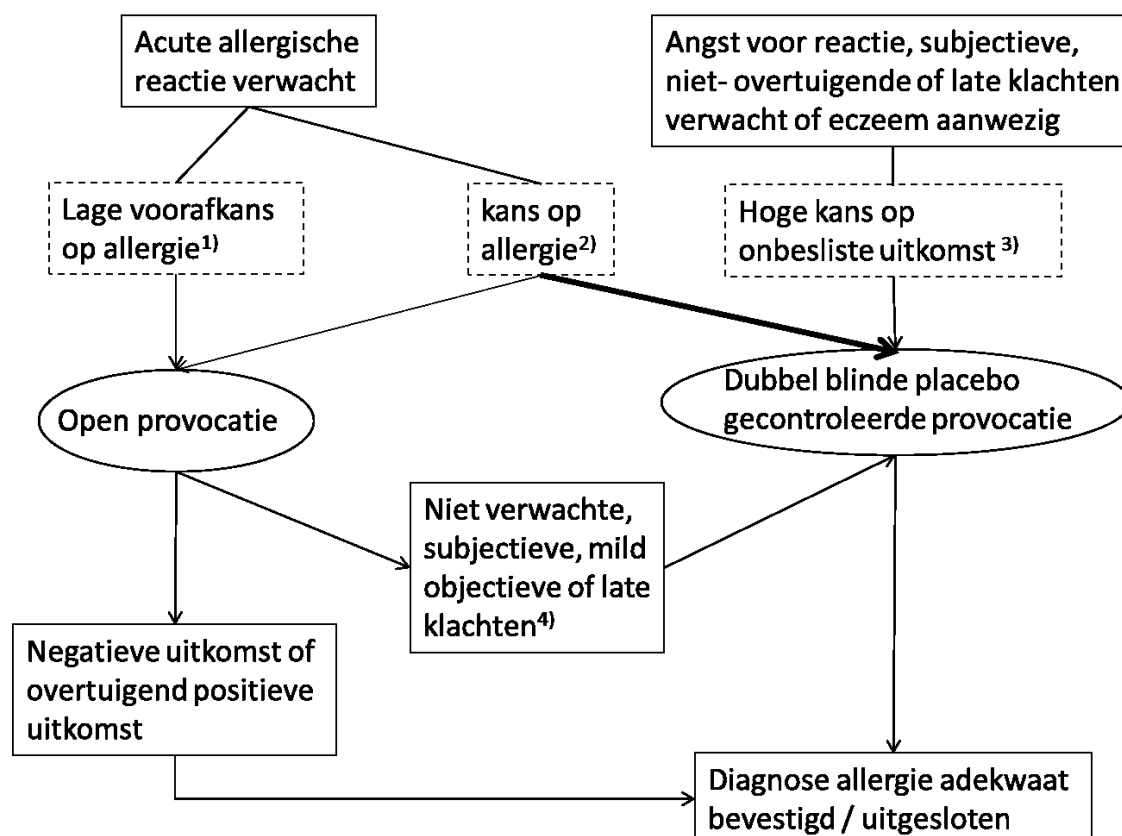
Open provocaties zijn ook geschikt voor de follow up van een koemelk of kippenei allergie nadat initieel een dubbelblinde provocatie is gedaan. Alleen een negatieve uitkomst van de provocatie is dan relevant.

Aanbeveling 13

Aanbevolen wordt om de diagnose voedselallergie niet te stellen op basis van een open provocatie die eindigde met subjectieve, milde objectieve, late klachten of klachten waarbij de aard van deze klachten niet passen bij de te verwachten reactie op dit allergeen. In dat geval wordt geadviseerd een dubbelblinde provocatie te laten volgen ter bevestiging van de uitkomst van de open provocatie.

Rationale

Omdat aangetoond is dat subjectieve klachten en milde objectieve klachten frequent optreden op een placebo dosis wordt aangeraden nog een DBPGVP te laten volgen op een OVP eindigend met dergelijke klachten (zie figuur 4.1).



Figuur 4.1. Beslisschema voor de keuze tussen OVP en DBPGVP

Toelichting bij beslisschema voor de keuze tussen OVP en DBPGVP

Ad 1. Situaties waarbij de voorafkans op allergie laag is:

- Niet overtuigende reactie na inname en niet gesensibiliseerd;
- Nooit ingenomen en sensibilisatie waarschijnlijk verklaard door kruissensibilisatie (profiline, PR10);
- Lage sensibilisatie waarden voor veel allergenen bij atopische patiënt
- Aanwijzingen dat kind tolerant is geworden voor koemelk of kippenei

Ad 2. Situaties met kans op allergie:

- Als er een redelijke kans is op een allergische reactie dan ligt de voorkeur altijd bij een dubbelblinde provocatie om de kans op een fout negatieve uitkomst zo klein mogelijk te maken.

Ad 3. Situaties waarbij de voorafkans op een onbesliste uitkomst hoog is:

- De te verwachten klachten zijn subjectief of niet overtuigend objectief of atypisch;
- Bij aanwezigheid van eczeem;
- Bij te verwachten klachten > 2 uur na inname;
- Bij angst van de patiënt voor een reactie.

Ad 4: Bij een OVP eindigend met de volgende klachten wordt geadviseerd nog een DBPGVP te doen omdat de uitkomst fout positief kan zijn:

- Subjectieve en/of mild objectieve klachten;
- Andere klachten dan verwacht op basis van de anamnese of de uitkomst van het sensibilisatie onderzoek;
- Klachten later dan 2 uur na inname.

4.8 Literatuur

1. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organisation (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Ped Allergy Immunol* 2010;21:1-125.
2. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored Expert Panel Report. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:1105-18.
3. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI food allergy and anafylaxis guidelines. Diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008-25.
4. Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS, et al. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123(Suppl):S365-83.
5. Rancé F, Deschildre A, Villard-Truc F, Gomez SA, Paty E, Santos C, et al. Oral food challenge in children: an expert review. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2009;41:35-49.
6. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1260-74.
7. Vlieg-Boerstra BJ, Heide S van der, Bijleveld CM, Kukler J, Duiverman EJ, Dubois AE. Placebo reactions in double-blind, placebo-controlled food challenges in children. *Allergy* 2007;62:905-12.
8. 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.
9. Brouwer ML, Wolt-Plompen SA, Dubois AE, Heide S van der, Jansen DF, Hoijer MA, et al. No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2006;36:899-906.
10. Vlieg-Boerstra BJ, Wensing CL, Kneepkens CMF, Meijer Y, de Vries E, Sprikkelman AB. 1 richtlijn voor diagnostiek van koemelkallergie; voor de eerste, tweede en derde lijn in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 2013;157:A6311.
11. Vlieg-Boerstra BJ, Tissen I, Sprikkelman AB. Diagnostiek van koemelkallergie op het CB aanzienlijk verbeterd door dubbelblinde provocatietest. *Nederlands Tijdschrift voor Allergologie [aangeboden]*.
12. Ahrens B, Niggemann B, Wahn U, Beyer K. Positive reactions to placebo in children undergoing double-blind, placebo-controlled food challenge. *Clin Exp Allergy* 2014;44:572-8.
13. Niggemann B. Role of oral food challenges in the diagnostic work-up of food allergy in atopic eczema dermatitis syndrome. *Allergy* 2004;59(Suppl 78):32-4.
14. Eigenmann PA. Are specific immunoglobulin E titres reliable for prediction of food allergy? *Clin Exp Allergy* 2005;35:247-9.
15. Niggemann B, Wahn U, Sampson H. Proposals for standardization of oral food challenge tests in infants and children. *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5:11-3.
16. Sicherer SH. Food allergy: when and how to perform oral food challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 1999;10:226-34.
17. Taylor S, Hefle S, Bindslev-Jensen C, et al. A consensus protocol for the determination of the threshold doses for allergenic foods: how much is too much? *Clin Exp Allergy* 2004;34:689-95.
18. Niggemann B, Rolinck-Werninghaus C, Mehl A, Binder C, Ziegert M, Beyer K. Controlled oral food challenges in children when indicated, when superfluous? *Allergy* 2005;60:865-70.
19. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods-position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004;59:690-7.
20. Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, Niggemann B, Rance F, Turjanmaa K, Worm M. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. *Allergy* 2007;62:723-8.
21. Høst A, Andrae S, Charkin S, Diaz-Vázquez C, Dreborg S, Eigenmann PA, et al. Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy* 2003;58:559-69.
22. Sicherer SH, Bock A. An expanding evidence base provides food for thought to avoid indigestion in managing difficult dilemmas in food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1419-22.

23. Caffarelli C, Petroccione T. False-negative food challenges in children with suspected food allergy. *Lancet* 2001;358:1871-2.
24. Ahrens B, Niggemann B, Wahn U, Beyer K. Positive reactions to placebo in children undergoing double-blind, placebo-controlled food challenge. *Clin Exp Allergy* 2014;44:572-8.

Hoofdstuk 5. Kans op ernstig reageren en minimale eisen gesteld aan provocatiesetting en personeel

Vragen

- Hoe groot is de kans op een anafylaxie tijdens provocatie?
- Kunnen we de kans op anafylaxie van te voren schatten en daarmee onderscheid maken tussen hoogrisico- en laagrisicoprovocaties?
- Moeten er andere kwalificaties aan het personeel of de setting gesteld worden als hoogrisicoprovocaties verricht worden?

5.1 Achtergrond

Tijdens een provocatie kan een patiënt allergisch reageren. Als men te vroeg stopt tijdens de provocatie, dan is de kans op een fout-positieve uitkomst verhoogd. Als men verder doorgaat dan nodig, dan is de kans op een ongewenst ernstige reactie vergroot. De kunst is om pas te stoppen als de klachten overtuigend genoeg zijn zodat als de provocatie als geheel als positief wordt afgegeven aan de diagnose allergie niet getwijfeld hoeft te worden zonder dat de kans op zeer ernstige reacties erg groot word. In hoofdstuk 6.1 wordt besproken welke stopcriteria indicatief zijn voor een allergische reactie en bij welke criteria geadviseerd wordt nog een stap verder te gaan. In dit hoofdstuk wordt nagegaan hoe vaak anafylaxie is gerapporteerd. Als uit studies blijkt dat de kans op anafylaxie klein is, dan volstaat misschien het stellen van minimale eisen aan de setting of het personeel om een anafylaxie op te kunnen vangen. Als anafylaxie vaker voorkomt, dan kunnen misschien kenmerken gevonden worden bij de categorie patiënten die het meest ernstig reageren. Te denken valt aan de mate van sensibilisatie, aan eerdere reacties op lage doses en aan de aanwezigheid van astma.

Als de kans op ernstig reageren aan de hand van een aantal kenmerken voorspeld kan worden, dan kunnen misschien aanvullende maatregelen getroffen worden. Te denken valt aan de provocatie verrichten op de IC, van te voren een infuus inbrengen of meer personeel stand-by houden.

Enquête

In een enquête gestuurd naar artsen die in Nederland voedselprovocaties uitvoeren, werd de vraag gesteld of zij van tevoren een risicoschatting maakten wat betreft de kans op ernstiger reageren tijdens een provocatie. 60 van de 72 geënquêteerde artsen gaf aan dat te doen, 10 hadden de vraag niet beantwoord en 1 gaf aan dat niet te doen. 83% van de artsen schat het risico in op basis van de ernst van de klachten na voorgaande inname van het voedingsmiddel, 65% let op de aanwezigheid van astma, 38% kijkt naar de hoogte van de sensibilisatie voor het voedingsmiddel, 11% neemt de aanwezigheid van eczeem mee en 18% doet dat met nog andere factoren (er waren meerdere antwoorden mogelijk).

In 66% van de 41 ziekenhuizen werden ook hoogrisicoprovocaties gedaan, in 24% van de ziekenhuizen niet en 10% beantwoorde de vraag niet. De redenen om geen hoogrisicoprovocaties te doen waren: geen intensive care (6 ziekenhuizen), te weinig ervaring (5 ziekenhuizen) en de afspraak om hoog risico patiënten door te sturen naar academische centra (6 ziekenhuizen).

Op de vraag welke extra maatregelen er getroffen werden bij hoogrisicoprovocaties werden de volgende antwoorden gegeven: er wordt vooraf een infuus gegeven; er worden meer controles vooraf gedaan; provocaties worden gedaan in settings waar acute ernstige reacties beter opgevangen kunnen worden (IC of locatie met directe toegang tot IC); er wordt noodmedicatie in de juiste dosering klaargelegd; er worden minder provocaties per dag ingepland; er vindt continu een-op-een-observatie plaats.

Uit deze enquête blijkt dat de overgrote meerderheid van de geënquêteerde artsen een inschatting maakt en extra maatregelen treft als de provocatie een hoog risico lijkt te hebben. In dit hoofdstuk moet een aantal vragen beantwoord worden om vast te stellen of deze gangbare praktijk wel zinvol is:

1. Hoe groot is de kans op een ernstige gebeurtenis, zoals anafylaxie, anafylactische shock en overlijden als gevolg van een reactie tijdens de voedselprovocatie?

2. Kunnen we deze kans op anafylaxie van te voren inschatten en zo onderscheid maken tussen hoogrisico en laagrisicoprovocaties? Een hoogrisicoprovocatie definiëren we als een provocatie waarbij de kans op anafylaxie aannemelijk is, een laagrisicoprovocatie een waarbij de kans op anafylaxie gering is.²
3. Welke extra maatregelen zijn er bij hoogrisicoprovocaties te treffen die de kans op anafylactische shock, overlijden of herstel met blijvende schade, tot een minimum beperken?³

5.2 Methode

Hoe groot is de kans op ernstige reacties tijdens provocatie?

Gezocht is naar studies waarin het percentage anafylactische reacties tijdens open en dubbelblinde voedselprovocaties is gedocumenteerd. Er werd in gezocht naar bestaande richtlijnen via <http://www.guideline.gov/>, <http://www.nice.org.uk/>, <http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/>, SUM search (<http://sumsearch.uthscsa.edu/>) en <http://www.sign.ac.uk/>. Vervolgens werd gezocht naar systematische reviews in de Cochrane Library en via SUMsearch en werd aan de hand van specifieke zoektermen gezocht naar gepubliceerde wetenschappelijke studies in de elektronische databases Pubmed en Embase. Als zoekterm voor de patiëntenpopulatie voedselallergie werd gebruikt: ["food allergy" [MAJR] AND "risk factors" AND "anaphylaxis" OR "side effects" AND "provocation test" OR "oral food challenge"] met als limits: 'Humans', 'English' en de jaartallen 2000-2013. Dit leverde 71 abstracts op, die werden beoordeeld. Op grond van de aard van het artikel (review, overzichtsverhaal), studiedesign, vraagstelling, kwaliteit en validiteit vielen uiteindelijk 65 studies af. Zes artikelen beantwoorden aan de primaire vraagstelling (1-6). Daarnaast is aan de werkgroepleden gevraagd hoe vaak zij meemaken dat een patiënt als gevolg van een reactie tijdens provocatie anafylaxie doormaakt, een anafylactische shock krijgt of op de IC wordt opgenomen en of zij ooit hebben meegemaakt dat een patiënt daarbij overleed.

Kan de kans op anafylaxie tijdens provocatie geschat worden?

Gezocht is naar studies waarin men de patiënten die tijdens provocaties een anafylaxie kregen, vergeleken heeft met patiënten die met een mildere reactie reageerden of niet. De literatuursearch was identiek aan die voor de vraag hierboven. Als zoektermen werden nu gebruikt ["food allergy" [MAYR] AND/OR "high risk provocation", AND "low risk provocation" AND "risk factors" AND "anaphylaxis" OR "oral food challenge" OR "provocation test"]. In eerste instantie werd gezocht naar (systematische reviews of meta-analyses van) gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCT's). In afwezigheid van RCT's werd verder gezocht naar prospectieve gecontroleerde onderzoeken, vergelijkende onderzoeken en prospectieve niet-vergelijkende onderzoeken.

Dit leverde uiteindelijk dezelfde 6 studies op (1-6). Aanvullend werd handmatig gezocht naar studies aan de hand van de literatuurlijsten van de opgevraagde artikelen (sneeuwbalmethode). De verwachting van de leden van de werkgroep was dat er weinig studies van goede kwaliteit gevonden zouden worden die risicofactoren tijdens een provocatie voorspellen. Om die reden werd een uitgebreide search gedaan naar risicofactoren voor anafylaxie in bredere zin, dus niet alleen bij provocaties. Zijn er op basis van de literatuur parameters te identificeren die de kans op een anafylaxie vergroten?

Gewenste extra maatregelen

De werkgroepleden kenden geen studies waarbij patiënten die in aanmerking komen voor voedselprovocaties *at random* zijn toegewezen aan verschillende provocatiesettings of waarbij begeleiding heeft plaatsgevonden door personeel met verschillende kwalificaties, met als doel de veiligheid van provocaties te evalueren. Ook valt uit verschillende studies waarin de resultaten van de provocaties werden gepubliceerd, niet op te maken hoe de setting was of wat de kwalificaties van het personeel waren. Een systematische search is daarom niet gedaan.

² De vraag wordt dus gesteld of er tussen patiënten die ernstiger reageren op voedselprovocatie bepaalde overeenkomsten zijn wat betreft anamnese, co-morbiditeit, hoogte van het sIgE, grootte van de uitslag van de SPT of ander laboratoriumonderzoek.

³ Anafylaxie is een acute, ernstige, levensbedreigende, systemische allergische reactie die goed te behandelen is en waarvan de patiënt zonder schade kan herstellen, mits men tijdig en adequaat handelt.

5.3 Bespreking wetenschappelijke literatuur

Beschrijving studies

Kans op ernstig reactie tijdens provocatie en schatten kans op anafylaxie tijdens provocatie

Aangezien voor beide subvragen dezelfde 6 artikelen werden geselecteerd, worden deze ook gezamenlijk besproken. Van de 6 gevonden studies, zijn er 5 retrospectief van opzet en is er één prospectieve observationele studie (1-6).

De provocatietests werden uitgevoerd met pinda (4 studies), melk, ei (elk 2 studies), soja, noten, tarwe en vis (elk 1 studie), voornamelijk bij kinderen de test ondergingen in het ziekenhuis onder gecontroleerde omstandigheden. In totaal ondergingen 3427 patiënten (voornamelijk kinderen) een voedselprovocatie. Uiteindelijk kregen 104 van hen een anafylactische reactie waarvoor ten minste 1 adrenalinegift noodzakelijk was. In een multicentrische studie in een tertiaire setting werd het totale aantal kinderen dat anafylactisch werd bij provocatie, niet genoemd. Dit artikel beschrijft wel een bijna fatale reactie op tarwe (5). Deze studie noemt als enige studie risicofactoren voor provocatie, zoals provocatie met pinda of tarwe en een eerdere allergische reactie op een kleine hoeveelheid allergeen waarbij de symptomen niet alleen beperkt bleven tot de huid. De karakteristieken van de patiënten die de provocaties ondergingen, de geprovoceerde allergenen en de gebruikte provocatieschema's en gehanteerde stopcriteria verschilden in de studies sterk en waren zo heterogeen dat hieruit geen goede conclusies te trekken zijn.

Gewenste extra maatregelen

In een aantal richtlijnen (EAACI, PRACTALL, NVK, etc.) worden op *expert opinion* gebaseerde aanbevelingen gedaan. Verder is gekeken naar de gebruikte referenties in de richtlijnen. Zo zijn 10 artikelen gevonden waar iets gezegd wordt over de veiligheid van provocaties en de maatregelen die getroffen kunnen worden om onderscheid te maken tussen hoogrisico- en laagrisicoprovocaties (7). In de andere richtlijnen en reviews worden met name eisen gesteld waaraan een voedselprovocatie moet voldoen.

Bijdrage CRD bij schatting risico op anafylaxie tijdens provocatie

Bij de werkgroep zijn geen studies bekend waarbij specifiek gekeken is of aanwezig van sIgE tegen bepaalde componenten geassocieerd is met een verhoogd risico op ernstig reageren. Er is aanvullend nog gekeken in alle artikelen die gaan over de rol van CRD bij de diagnostiek van voedselallergie en die gebruikt zijn voor hoofdstuk 2. Hierbij werden geen geschikte artikelen gevonden.

Wel zijn er een drietal studies gevonden waaruit data gehaald konden worden of de afwezigheid van sIgE tegen bepaalde componenten de kans op ernstig reageren verminderd. Het betreft de studie van Beyer (8) en niet gepubliceerde data zijn opgevraagd bij de auteurs van twee artikelen over de waarde van CRD bij de diagnostiek van respectievelijk pinda- en hazelnootallergie (9, 10).

Resultaten

Hoe groot is kans op een ernstige reactie tijdens provocatie?

De kans op een anafylactische reactie tijdens voedselprovocatie in een ziekenhuis varieert in studies tussen 2,4% (11) en 11% (3). Bij narekenen van de onder 4.1 beschreven studies (1-6), kwamen wij op 6% uit.

Kan de kans op anafylaxie tijdens provocatie geschat worden?

De studie van Wainstein (4) toonde dat de hoogte van sIgE wel gerelateerd was aan de ernst van de reactie (zie tabel 5.1). Anafylaxie in de anamnese had geen voorspellende waarde.

Tabel 5.1. Utility of tests for predicting severity of outcome of challenge

	Sensitivity (%)	95% C.I.	Specificity (%)	95% C.I.	PPV (%)	NPV (%)	LR
SPT \geq 6.75 mm	95	76-100	56	38-73	57	95	2.2
SPT \geq 11.25 mm	33	15-57	97	85-100	88	70	11.3
CAP \geq 2.08 kU/l	95	75-100	85	69-95	79	97	6.5
CAP \geq 7.7 kU/l	70	46-88	97	85-100	93	85	23.8

SPT, skin prick test; CAP, peanut-specific IgE level (Pharmacia UniCAP); PPV, positive predictive value; NPV, negative predictive value; LR, likelihood ratio.

Ook Calvani (6) vond een relatie tussen de omvang van de huidreactie en de ernst van de reactie na voedselprovocatie. Cianferoni (5) liet in een multi-pele logistische regressiemodel zien dat een positieve huidtest voor tarwe en pinda een verhoogd risico geeft op een anafylactische reactie bij orale voedselprovocatie (een systemische allergische reactie waarbij ten minste 2 orgaansystemen aangedaan waren en waarvoor het geven van adrenaline noodzakelijk was) (zie tabel 5.2).

Tabel 5.2. Multivariate logistic regression to predict outcome of OFC with epinephrine use for low dose of allergen

	Multisystemic		Multisystemic <1 g		Epinephrine		Epinephrine <1 g	
	OR	p	OR	p	OR	p	OR	p
Wheat SPT	1.3	0.3	1.5	0.4	2.4	0.003	8.02	<0.0001
Peanut SPT	0.9	0.9	2.5	0.02	1.4	0.1	2.2	0.03
Soy SPT	0.6	0.1	0.3	0.1	1.09	0.8	0.8	0.8
Age year	1.01	0.7	0.9	0.3	1.08	0.2	1.01	0.6
Wheal mm	1.2	<0.0001	1.02	0.6	1.15	<0.0001	1.02	0.07
Prior reaction, not skin	1.8	<0.0001	1.9	0.04	1.8	<0.001	1.4	0.2

Mankad daarentegen vond geen relatie tussen de hoogte van sIgE en de ernst van een eventuele reactie na OVP (1). Een grote retrospectieve studie bij kinderen (2) toonde dat anafylaxie vaker bij oudere kinderen voorkwam (mediaan 7,9 versus 5,8 jaar; $p < 0.001$) en dan vooral bij kinderen met pinda-allergie ($p = 0,006$). Er werd geen verschil gezien in geslacht, prevalentie astma, een voorgeschiedenis van anafylaxie, de hoogte van sIgE en de omvang van de huidtestuitslag.

In een recente studie van Erp (3) werd een verhoogd risico gevonden op een positieve reactie bij patiënten met een verhoogd sIgE voor pinda (OR 1,14 (1,08-1,20)). Mannelijk geslacht (OR 0,40 (0,20-0,81)) en een andere voedselallergie leidden juist tot een lager risico (OR 0,43 (0,20-0,88)). Hoewel in deze studie wel voorspellende factoren voor een positieve voedselprovocatietest werden gevonden, kon geen van deze risicofactoren een anafylactische reactie bij een provocatietest met pinda voorspellen.

Samenvattend lijken astma, anafylaxie in de voorgeschiedenis en de hoeveelheid voedsel niet voorspellend voor een anafylactische reactie. Wat betreft de relatie tussen risicofactoren als geslacht, hoogte van sIgE, reactie op huidtest, leeftijd, sensibilisatie voor pinda en het optreden van een anafylactische reactie bij een voedselprovocatietest, waren de bovenstaande studies inconsistent in hun bevindingen. Een duidelijke conclusie kan dan ook niet getrokken worden.

In verschillende richtlijnen worden aanbevelingen gedaan, voornamelijk op basis van *expert opinion* van toonaangevende auteurs. Hierin worden vooral exclusiecriteria besproken (12), zoals medicatiegebruik en onderliggende aandoeningen (zie hoofdstuk 3), maar risicofactoren worden niet genoemd.

Er zijn 2 Nederlandse protocollen gepubliceerd over het verrichten van provocaties. Het verpleegkundig protocol voedselprovocaties van het Wilhelmina Kinderziekenhuis uit 2012 (www.luchtwegportaal.com) beschrijft op basis van eigen ervaring en literatuur hoe een provocatie uitgevoerd moet worden. Het document Consensus diagnostiek voedselallergie in de tweede lijn (13) is een consensusstandpunt van de sectie kinderallergologie en sluit aan bij de internationale richtlijnen. Deze richtlijn geeft eveneens

randvoorwaarden aan voor het verrichten van een veilige provocatie: selectie van patiënten, voorwaarden (goede klinische conditie, astma onder controle, etc.) en omstandigheden voor provocatie.

Het enige gepubliceerde rapport dat onderscheid maakt tussen hoogrisico- en laagrisicoprovocaties is het *Work Group Report: Oral Food challenge testing* (7). Hierin worden anafylaxie in de voorgeschiedenis, allergische reacties op kleine hoeveelheden allergeen en astma geïdentificeerd als risicofactoren voor een hoogrisicoprovocatie (zie tabel 5.3) (7).

Tabel 5.3. Risk assessment for an OFC (7)

TABLE I. Risk assessment for an OFC

Low risk of a reaction	High risk of a reaction	Low risk of a severe* reaction	High risk of a severe reaction
Recent accidental ingestion of a small amount of the food without clinical symptoms	Recent reaction to the food in the past 6-12 mo	No past severe reactions	Past severe reaction
		Food is not usually implicated in severe food-induced anaphylaxis (eg, meat, fruit, vegetable‡)	Severe reaction to trace amounts of food
			Food is frequently implicated in fatal and near-fatal food-induced anaphylaxis (eg, peanut, tree nuts, fish, shellfish, seeds)
Favorable test results† (see Table II)	Diagnostic or high-positive test results (see Table II)	No asthma	Asthma (regardless of severity)
			Conditions that may affect the resuscitation in case of severe food anaphylaxis: eg, cardiovascular disease, difficult vascular access or intubation, or β -blocker medication

*Severe reaction is defined as any lower respiratory or cardiovascular symptoms, or any 4 organ systems involved.⁹⁵

†Laboratory cut-points for deferring OFC were defined for a few foods in children. These cut-points have not been evaluated in adults with food allergy.

‡It should be noted that any food is capable of inducing a severe anaphylactic reaction, including fruits and vegetables. The patient's previous reactions should be a guide for assessing the risk of a potential reaction during an OFC.

Het te testen allergeen wordt als risicofactor gezien. Pinda, noten en schaal- en schelpdieren worden als hoger risico beschouwd dan bijvoorbeeld fruit en vlees. Ook de aanwezige sensibilisatie geldt als risicofactor, waarbij een hoge mate van sensibilisatie meer kans geeft op een ernstiger reactie.

Risicofactoren voor ernstige anafylactische reacties in het dagelijks leven

Er werd een aantal publicaties gevonden waarin risicofactoren beschreven worden voor ernstige anafylaxie buiten het ziekenhuis of waarin casuïstiek beschreven wordt van een (bijna) fatale anafylaxie. Dat waren alle retrospectieve beschrijvende studies. In de *World Allergy Organization Anaphylaxis Guidelines 2013* worden de patiëntgebonden risicofactoren samengevat: onderliggend astma, leeftijd – waarbij tieners, zuigelingen en zwangere als kwetsbaarder beschouwd worden – en eerdere anafylaxie op het ingenomen allergeen.

Een grote retrospectieve beschrijvende studie van kinderen die op de SEH verschenen met anafylaxie, identificeerde onderliggend astma, leeftijd < 1 jaar en reacties op noten en pinda als risicofactoren (14).

Een andere grote retrospectieve studie naar anafylaxie bij SEH-patiënten vond geen duidelijke risicofactoren voor anafylaxie. Fatale voedselgeïnduceerde anafylaxie trad vooral op bij twintigers en dertigers (15).

De in 2012 gepubliceerde data van Levy et al. beschrijven fatale reacties op de ingestie van melk en hazelnoot bij 3 Israëlische kinderen en 1 volwassene (16). Ze hadden allen astma in de voorgeschiedenis, maar gebruikten hiervoor geen medicatie.

Pumphrey noemt astma, een eerder doorgemaakte anafylactische reactie, puberteit en allergische reacties op noten en pinda als risicofactoren (17).

Bijdrage CRD bij risico-inschatting ernstige reacties bij voedselprovoCATIES

In de studie van Beyer werd de rol van pinda- en hazelnootcomponent-sIgE bij de diagnostiek van pinda- en hazelnootallergie bekeken (8). Gekeken werd of er afkapwaarden werden gevonden waarboven de kans op

positieve uitkomst van de DBPGVP met pinda ten minste 90% is (zie hoofdstuk 2). In deze studie staat ook een tabel met patiënten die negatief testten op deze componenten, maar toch fors allergisch reageerden. Vier patiënten met leeftijden tussen 2 en 8 jaar met pinda-allergie testten negatief op Ara h 2, Ara h 1 en Ara h 3, maar reageerde ernstig tijdens de provocatie, een van hen met verminderd bewustzijn en bloeddrukdaling. Omdat alle vier ook negatief testten op Ara h 8 (PR10), kon de sensibilisatie voor pinda dus ook niet verklaard worden als kruisallergie bij boompollenallergie.

In de studie van Klemans ondergingen 55 volwassenen een provocatietest met pinda. Negen van hen testten negatief op Ara h 9 en hadden tijdens de provocatie toch meer dan alleen orale allergieklachten (9). Twee van hen hadden een graad 1-reactie volgens de schaal van Müller, 5 een graad 2 reactie en 2 een graad 3 reactie. Acht van deze 9 Ara h 2-negatieve volwassenen hadden een positieve test voor Ara h 8, bij de negende was de uitslag 0,030 kU/l. Drie van de 9 volwassenen hadden astma, 8 van de 9 hadden een gedocumenteerde eerdere reactie op pinda. Van 47 kinderen die een pindaprovocatietest ondergingen, hadden 4 klachten ondanks een negatieve test op Ara h 2. Een van hen had een graad 1 reactie, 2 een graad 2 reactie en 1 een graad 3 reactie. Twee van de Ara h 2 negatieve kinderen had een positieve test op Ara h 8. Drie kinderen hadden astma en 3 een eerdere gedocumenteerde reactie met pinda.

In de studie van Masthoff kregen 21 volwassenen die negatief testten op Cor a 9 en Cor a 14 meer dan orale allergieklachten bij provocatie met hazelnoot (10). Alle 21 hadden monosensibilisatie voor Cor a 1. Twee reageerden met alleen rhinoconjunctivitis klachten, 19 met een scala aan andere klachten, zoals urticaria, dyspneu, braken en diarree. Er waren 5 Cor a 9/14-negatieve kinderen. Twee reageerden met alleen maar rhinoconjunctivitis klachten, 1 met rhinoconjunctivitis en braken, 1 met rhinoconjunctivitis en erytheem en 1 met gegeneraliseerde urticaria.

In de studie van Asarnoj had van een groot geboortecohort (omvang onbekend) 18% van de kinderen met monosensibilisatie voor Ara h 8 klachten na inname van pinda, in vergelijking met 83% van de kinderen die positief testten op Ara h 2; de klachten in de Ara h 8-positieve, Ara h 2-negatieve groep waren aanzienlijk milder (18).

Samenvattend kan gesteld worden dat ook Ara h 2- en Cor a 9- en 14-negatieve patiënten kunnen reageren met objectieve symptomen, maar de kans op ernstige reacties is bij deze patiënten zeer klein. Degenen die met ernstige objectieve klachten reageerden, hadden bovendien een positieve test op PR10, (positieve test op Cor a 1 of Ara h 8), of hadden bepaalde risicofactoren die ook in het dagelijks leven geassocieerd zijn met ernstig reageren, zoals astma en een gedocumenteerde eerdere reactie. Anders gezegd: deze patiënten hadden ook 2 of meer van de criteria voor ernstig reageren (19) Omdat het hier niet gepubliceerde data betreft en slechts 3 studies, moeten deze resultaten nog wel geverifieerd worden in toekomstige studies.

5.4 Expert opinion

Het in 2007 in het *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* gepubliceerd artikel van Boeve (19) beschrijft risicofactoren voor een ernstig verlopende anafylactische reactie op voedingsmiddelen op basis van kenmerken van in de literatuur beschreven patiënten die een ernstige anafylactische reactie doormaakten en als gevolg daarvan overleden of bijna overleden. De gevonden kenmerken zijn (19):

- astma, adolescentie of jongvolwassen leeftijd;
- eerder doorgemaakte heftige reactie op het betreffende voedingsmiddel;
- reactie op kleine sporen van het betreffende voedingsmiddel;
- pinda- of notenallergie.

In dit artikel wordt een stroomdiagram gepresenteerd en wordt geadviseerd om patiënten met ten minste 2 of meer van deze risicofactoren een epinefrine auto-injector (EAI) voor te schrijven. Deze criteria voor het voorschrijven van een EAI zijn later door de EAACI overgenomen (20). Omdat in de studies die gepubliceerd zijn na 2007, steeds weer deze zelfde risicofactoren worden genoemd, lijkt het advies om bij 2 risicofactoren te spreken van een verhoogde kans op ernstige anafylaxie nog steeds actueel.

Zoals uit de eerder beschreven studies blijkt, zijn er geen consistente risicofactoren in de verschillende studies te vinden die de kans op ernstig reageren tijdens een provocatie kunnen voorspellen. De werkgroep kiest er daarom voor om voor de schatting van de kans op ernstig reageren tijdens een provocatie, de risicofactoren voor ernstig reageren in het dagelijks leven te gebruiken, ook al is niet bewezen dat deze daarvoor ook valide voor zijn. Het criterium 'reactie op een pinda of noot' wordt dan in deze context 'provocatie met een pinda of noot'. Individuele werkgroepleden hebben ervaring dat het in de dagelijkse praktijk inderdaad de patiënten met 2 of meer van deze genoemde risicofactoren zijn die het meest ernstig reageren tijdens de provocaties.

De werkgroep adviseert om over patiënten met 2 of meer risicofactoren te overleggen met of deze te verwijzen naar een allergie-expertisecentrum alvorens tot provocatie over te gaan (zie hoofdstuk 3). Onbekend is echter welk percentage van de patiënten die in Nederland geprovoceerd worden, aan deze criteria voldoen; deze kenmerken worden niet systematisch geregistreerd.

Gewenste extra maatregelen

Uit de eerder beschreven studies blijkt dat de kans op een ernstige anafylaxie laag is, maar dat anafylaxie toch af en toe voorkomt en niet goed valt te voorspellen. Daarom beveelt de werkgroep aan om de setting waarin de provocatie plaatsvindt, zo in te richten dat bij een ernstige reactie altijd eerste hulp verleend kan worden. Tevens moet het bij de provocatie betrokken personeel geschoold en getraind zijn in de behandeling van anafylaxie. De eisen die aan de setting waar de provocatie plaatsvindt en de bekwaamheid van het personeel worden gesteld, worden genoemd in een aantal artikelen (12, 13, 21, 22). In het afgelopen jaar verschenen boek *Risk management for food allergy* (11) wordt door experts op gebied van allergologie tot in detail beschreven waaraan een provocatieafdeling moet voldoen.

Een opsomming van de apparatuur die minimaal aanwezig moet zijn op de provocatie setting, welke protocollen nodig zijn en de kwalificaties van het betrokken personeel, volgt hieronder:

- Geschoolde (kinder)verpleegkundige;
- Gevalideerde provocatieprotocollen en anafylaxieprotocollen;
- Arts met ervaring in opvang van anafylaxie en recente reanimatietraining;
- Anesthesist (en team) op afroep die binnen 5 min aanwezig kan zijn;
- Apparatuur voor bewaken patiënt tijdens provocatie (bloeddrukmeter, saturatiemeter, monitor);
- Epinefrine 1 mg/ml voor intramusculaire toediening en verneveling;
- Zuurstof, *non-rebreathing mask*, kapje;
- Masker en ballon;
- Vernevelaar;
- Infuusbenodigdheden en infusievloeistof;
- Laryngoscoop, tubes in verschillende maten;
- Steroïden voor inhalatie en voor intraveneuze en orale toediening;
- Antihistaminica voor intraveneuze en orale toediening;
- Bèta-2-mimetica voor inhalatie of verneveling;
- Reanimatiekar met onder andere defibrillator en botnaalden.

5.5 Conclusie

Kans op ernstig reageren tijdens provocatie

Uit de literatuur komt een kans van 6% naar voren op een anafylactische reactie tijdens een provocatie (spreiding 2,4-11%). Dit percentage lijkt vrij hoog, want uit de ervaringen onder artsen in Nederland blijkt dat de kans op een anafylactische shock of overlijden tijdens provocaties volgens de gangbare provocatieschema's, in een tweede- of derdelijnsziekenhuis en onder begeleiding van dermatologen, allergologen, kinderartsen en verpleegkundigen, verwaarloosbaar is. De verschillen in gepresenteerde percentages kunnen verklaard worden door verschillen in provocatieschema's, stopcriteria, geïnccludeerde patiënten en definities van ernstig reageren.

Is de kans op anafylaxie vooraf in te schatten?

Op basis van de literatuur zijn er geen criteria op te stellen op basis waarvan er een duidelijk onderscheid gemaakt kan worden tussen hoogrisico- en laagrisicoprovocaties. Wat betreft het vaststellen van

risicofactoren zijn er uitsluitend consensusrichtlijnen en *expert opinions* die voorwaarden schetsen voor een veilig provocatieklimaat.

In afwezigheid van studies van goede kwaliteit naar risicofactoren voor anafylaxie bij provocaties, is gekeken naar risicofactoren voor anafylaxie bij patiënten die zich met anafylaxie meldden op de eerste hulp. Deze vormen van anafylaxie zijn natuurlijk niet vergelijkbaar met anafylaxie tijdens een provocatie, maar ten aanzien van de aanwezigheid van risicofactoren kunnen wel conclusies worden getrokken. Wat men kan leren van fataal verlopen anafylaxie, is meegenomen bij het opstellen van een risicoprofiel voor veilig provoceren. Astma, adolescentie en jongvolwassen leeftijd, een eerder doorgemaakte heftige reactie op het betreffende voedingsmiddel, provocatie met pinda of notenallergie en een eerdere reactie op een kleine hoeveelheid van het betreffende voedingsmiddel (19) worden gezien als risicofactoren voor anafylaxie.

Gewenste extra maatregelen

Er is geen vergelijking mogelijk tussen verschillende provocatiesettings en verschillen in kwalificaties van het begeleidend personeel enerzijds en de kans op ernstig reageren tijdens een provocatie anderzijds. Internationale richtlijnen schetsen wel voorwaarden voor een veilig provocatieklimaat, gebaseerd op expertise en consensus. Voor het vaststellen van een veilig provocatiemilieu is men aangewezen op kennis en ervaring van experts, zowel internationaal als in de werkgroep.

5.6 Van bewijs naar aanbeveling

5.6.1 Kwaliteit van bewijs

Gezien het retrospectieve en observationele karakter van de studies is de kwaliteit van bewijs laag. Van de geselecteerde studies is de kwaliteit van bewijs niet bepaald.

Als men de kans op anafylaxie in het algemeen wil verkleinen, dan moet men bij geringe of milde allergische klachten tijdens de provocatie stoppen. Als men milde allergische klachten, zoals oraal allergie syndroom en rhinitis, als stopcriterium gebruikt voor een positieve provocatie, neemt het percentage patiënten bij wie de allergie bevestigd wordt, toe. De kans op anafylaxie tijdens een provocatie hangt ook af van het doseerschema van het te testen allergeen en van de duur van de intervallen tussen de stappen. Hierbij wordt aangenomen dat kleine verschillen in dosis en langere intervallen tussen de testvoedingen de kans op anafylaxie beperken. Echter ook bij gebruik van de meest 'veilige' schema's zullen echter nog steeds patiënten zijn die plotseling een anafylaxie ontwikkelen, zonder voorafgaande mildere symptomen (zie vraag 4.2).

Ondanks het beperkte risico op ernstige complicaties kiest de werkgroep er bewust voor om vanuit het oogpunt van veiligheid van de patiënt in alle gevallen daarop voorbereid te zijn. Dit betekent dat centra die voedselprovocaties uitvoeren, de juiste randvoorwaarden moeten creëren op het gebied van deskundigheid van personeel, beschikbare apparatuur, aanwezigheid van protocollen voor de uitvoering van een provocatie en het omgaan met anafylaxie. Dit zijn de minimale eisen. Extra aanvullende eisen kunnen natuurlijk altijd getroffen worden als de verantwoordelijke artsen dit nodig achten, bijvoorbeeld als er risicofactoren zijn zoals genoemd bij de aanbevelingen in 5.7.

De werkgroep raadt aan om hoogrisicoprovocaties dat wil zeggen provocaties met patiënten die 2 of meer criteria hebben voor ernstig reageren (19) te laten verrichten in een allergie-expertisecentrum of anders in elk geval overleg te plegen met de artsen van dat centrum.

5.6.2 Middelenbeslag en haalbaarheid

Personeel

De verpleegkundige, nurse practitioner of doktersassistent die de patiënt observeert, moet geschoold en ervaren zijn in het herkennen van de symptomen en voortekenen die kunnen uitmonden in anafylaxie en moet onmiddellijk zelf kunnen starten met de behandeling van de anafylaxie. Vertraging bij het geven van epinefrine verhoogt de kans op een slechtere uitkomst voor de patiënt (23). Uiteraard moet tegelijk de arts worden gewaarschuwd. Het personeel dat bij anafylaxie medische handelingen verricht, moet bevoegd en

getraind zijn in het uitvoeren van het anafylaxieprotocol. Eindverantwoordelijke blijft altijd de arts. Deze moet weten hoe te handelen bij ernstige benauwdheid, shock of noodzaak tot intubatie. Voor als de protocollaire behandeling van anafylaxie niet aanslaat, moet assistentie beschikbaar zijn van artsen die getraind zijn in *advanced life support* (ALS) en in geval van kinderen in *advanced pediatric life support* (APLS). Op de afdeling waar de provocatie plaatsvindt, moet een reanimatieset beschikbaar zijn, inclusief botnaalden en intubatiebenodigdheden.

Setting

De setting moet ingericht zijn op het behandelen van (ernstige) reacties en anafylaxie. Dit houdt in dat alle medicatie en materialen van het lokaal geldende anafylaxieprotocol aanwezig en direct beschikbaar moeten zijn. De setting moet zo zijn dat degene die observeert, gedurende de gehele duur van de provocatie continu zicht heeft op de patiënt. Deze mag niet continu afgeleid worden door andere werkzaamheden en mag de observatieplek gedurende de provocatieduur niet verlaten. De arts die verantwoordelijk is voor de behandeling, moet in de nabijheid zijn en direct beschikbaar zijn als hij wordt opgeroepen.

Er moet een protocol aanwezig zijn waarin beschreven wordt wie de patiënt controleert, hoe vaak dat gebeurt en welke controles er nodig zijn. Als er nabij de setting van de provocatie geen IC aanwezig is, moeten er schriftelijke afspraken gemaakt zijn met de anesthesist over onmiddellijke beschikbaarheid van een anaesthesieteam. Dat moet bij refractaire anafylaxie binnen vijf minuten aanwezig kunnen zijn.

Apparatuur

De afdeling waar de provocatie wordt uitgevoerd, moet voorzien zijn van bloeddrukmeters, saturatiemeters en monitors. Er moet zuurstofvoorziening aanwezig zijn. Zuurstof moet gegeven kunnen worden met een *non-rebreathing mask* of kapje. Vernevelen met salbutamol of epinefrine moet snel plaats kunnen vinden. Op de afdeling moeten de benodigdheden voor het inbrengen van infusen en voor intubatie aanwezig zijn, zoals infusievloeistof, masker en ballon, laryngoscopen en verschillende maten tubes. Ook een reanimatiekar met botnaalden en defibrillator moet op de afdeling aanwezig zijn.

Medicatie

Voor aanvang van de provocatie moet de juiste hoeveelheid epinefrine opgetrokken worden, zodat die zo nodig snel intramusculair toegediend kan worden. Voor kinderen moet dat de dosis berekend worden op het gewicht (0,01 mg/kg, met een maximum van 0,5 mg). Ook epinefrinepennen kunnen gebruikt worden. Deze zijn echter wel vele malen duurder en hebben een maximumdosis van 0,3 mg. Op een provocatieafdeling horen antihistaminica en steroïden voor zowel intraveneuze als orale toediening aanwezig te zijn, evenals bèta-2-mimetica en epinefrine en steroïden voor inhalatie. Er moet regelmatig gecheckt worden of materialen en medicatie nog niet verlopen zijn.

5.7 Aanbevelingen

Kans op ernstige reactie minimaliseren

Aanbeveling 14

Aanbevolen wordt gebruik te maken van gevalideerde recepten, in de praktijk geteste provocatieschema's en stopcriteria om de kans op een ernstige allergische reactie te verkleinen.

Rationale

De kans op overlijden of blijvende schade als gevolg van een ernstige reactie tijdens provocatie is zeer gering. De werkgroep denkt dat dit vooral zo is omdat gebruik gemaakt wordt van provocatiemateriaal, schema's en stopcriteria die in de dagelijkse praktijk uitgebreid getest zijn op veiligheid. Om de kans op ernstige reacties zo laag mogelijk te houden, adviseert de werkgroep dan ook om deze in de praktijk geteste provocatieprocedures te blijven volgen.

Aanbeveling 15

Te overwegen valt om de criteria voor het voorschrijven van een adrenaline auto-injector te gebruiken om te bepalen of er sprake is van een hoogrisicoprovocatie. Provocaties bij patiënten die twee of meer criteria hebben, worden geclassificeerd als hoogrisicoprovocaties. Geadviseerd wordt om over patiënten met twee of meer risicofactoren en een indicatie voor een voedselprovocatie te overleggen met, of deze te verwijzen naar een allergie-expertisecentrum.

Door de werkgroep wordt geadviseerd provocaties met patiënten die 2 of meer van de volgende risicofactoren hebben te beschouwen als hoogrisicoprovocaties:

De patiënt

5. is jongvolwassen / adolescent (> 12 jaar);
6. heeft astma of met astmatische klachten gereageerd op het te provoceren voedingsmiddel;
7. heeft eerder gereageerd na inname van kleine sporen van het te provoceren voedingsmiddel of na contact met de huid slijmvliezen of via de luchtwegen*;
8. wordt geprovoceerd met een pinda of noot**

* Provocaties met patiënten met zeer ernstig of onderbehandeld of slecht behandeld astma wordt door sommige autoriteiten gezien als hoogrisicoprovocaties onafhankelijk van het te testen allergeen (21).

** Het is aan het expertisecentrum om met CRD te bepalen of dit criterium van toepassing is.

Rationale

De risicofactoren voor ernstig reageren (19) zijn afkomstig uit studies van patiënten die ernstig reageerden in het dagelijks leven. Op basis van deze risicofactoren zijn criteria voorgesteld voor het wel of niet voorschrijven van een epinefrine auto-injector. Hoewel niet gevalideerd voor de schatting van de kans op ernstig reageren tijdens provocaties, valt te overwegen deze criteria toch voor dit doel te gebruiken omdat het ook de ervaring is van individuele werkgroepleden uit de praktijk dat patiënten die ernstig reageren tijdens provocaties, vaak ook 2 of meer van deze risicofactoren hadden. Hier is wel voor een zwakke aanbeveling gekozen omdat het wetenschappelijke bewijs ontbreekt. Om deze criteria ook te kunnen gebruiken voor dit doel is het criterium 'reactie op een pinda of noot' veranderd in 'provocatie met een pinda of noot'.

Het gevolg van deze aanbeveling is dat een provocatie met een pinda of noot als een hoogrisicoprovocatie moet worden beschouwd als er nog één andere risicofactor is. In het geval van een provocatie met een andere allergeen voedingsmiddel dan een pinda of noot komt het criterium 'provocatie met pinda of noot' te vervallen en een dergelijke provocatie wordt pas beschouwd als hoogrisicoprovocatie als er nog twee van de overige drie andere risicofactoren aanwezig zijn. Provocaties met fruit worden als laagrisicoprovocaties beschouwd ook als er meer dan 2 risicofactoren zijn. Tenslotte worden provocaties met voedingsmiddelen waarop de patiënt eerder ernstig heeft gereageerd altijd als hoogrisicoprovocaties beschouwd ook als het fruit betrof, zelfs als er geen andere risicofactoren zijn.

Uit de studies van Beyer (8), Klemans (9) en Masthoff (10) blijkt dat de kans op een ernstige allergische reactie tijdens provocaties met pinda en hazelnoot bij patiënten die negatief testten op componenten van hazelnoot en pinda (Ara h2, Cor a 9, Cor a 14) en gesensibiliseerd zijn voor boompollen, zeer gering is. De patiënten die in deze studies, ondanks dat zij negatief testten op deze componenten wel ernstig reageerden, bleken wel altijd 2 of meer criteria van de overige criteria te hebben.

Provocaties bij patiënten ouder dan 12 jaar met verdenking op pinda- of hazelnootallergie, bijvoorbeeld vanwege aanwezige sensibilisatie voor deze allergenen, hebben 2 criteria; deze provocaties zouden als hoogrisicoprovocaties aangemerkt moeten worden. Als de patiënten echter een boompollensensibilisatie hebben, niet gesensibiliseerd zijn voor de componenten van pinda en hazelnoot die zijn geassocieerd met ernstig reageren (Ara h2 en/of Cor a9 en Cor a14 zijn negatief), en geen astma hebben, dan vindt de werkgroep dat deze patiënten toch niet een verhoogd risico op ernstig reageren hebben. Een extra voorwaarde is wel dat er een boompollensensibilisatie is omdat uit de drie genoemde studies bleek dat er

een aantal patiënten zijn die negatief testten op componenten maar toch ernstig reageerden tenzij zij een boompollen sensibilisatie hadden. Het is aannemelijk dat de meeste van deze patiënten positief testten op pinda of hazelnoot op basis van een kruisallergie die het gevolg is van de boompollen sensibilisatie.

Provocaties bij patiënten ouder dan 12 jaar die astma hebben of die eerder gereageerd hebben op een lage dosis, zijn wel altijd hoogrisicoprovocaties, ongeacht de uitkomst van het CRD-onderzoek. Deze patiënten hebben immers altijd 2 criteria: leeftijd boven de 12 jaar en astma en/of eerdere reactie. Het advies is dergelijke patiënten te provoceren in allergie-expertise centra.

Mocht na aanvullend CRD-onderzoek blijken dat de kans op ernstig reageren laag is, dan kan in overleg met de arts die een patiënt verwees naar een allergie-expertise centrum eventueel besloten worden de provocatie toch in het verwijzend centrum te laten plaatsvinden. Zo kan de provocatiecapaciteit van het allergie-expertisecentrum efficiënt worden ingezet.

Minimale eisen aan provocatiesetting en personeel

Aanbeveling 16

Omdat de kans op een anafylactische reactie op voorhand nooit valt uit te sluiten, wordt aanbevolen dat de setting waarin provocaties worden gedaan en de kwalificaties van het personeel betrokken bij de provocaties voldoen aan minimale eisen om adequaat eerste hulp te kunnen verlenen bij een anafylactische reactie.

Rationale

Omdat de kans op anafylaxie altijd aanwezig is en niet goed is in te schatten, dienen de provocatiesetting en de kwalificaties van het personeel te voldoen aan minimale eisen, zodat altijd adequaat eerste hulp verleend kan worden als een patiënt ernstig reageert. De minimale eisen betreffen de ervaring en kennis van het personeel, aanwezigheid van bepaalde apparatuur worden genoemd onder punt 5.4, expert opinion.

5.8 Literatuur

1. Mankad VS, Williams LW, Lee LA, LaBelle GS, Anstrom KJ, Burks AW. Safety of open food challenges in the office setting. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:469-74.
2. Järvinen KM, Amalanayagam S, Shreffler WG, Noone S, Sicherer SH, Sampson HA, Nowak-Węgrzyn A. Epinephrine treatment is infrequent and biphasic reactions are rare in food-induced reactions during oral food challenges in children. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1267-72.
3. van Erp FC, Knulst AC, Kentie PA, Pasmans SG, van der Ent CK, Meijer Y. Can we predict severe reactions during peanut challenges in children? *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:596-602.
4. Wainstein BK, Studdert J, Ziegler M, Ziegler JB. Prediction of anaphylaxis during peanut food challenge: usefulness of the peanut skin prick test (SPT) and specific IgE level. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:603-11.
5. Cianferoni A, Khullar K, Saltzman R, Fiedler J, Garrett JP, Naimi DR, Spergel JM. Oral food challenge to wheat: a near-fatal anaphylaxis and review of 93 food challenges in children. *World Allergy Organ J* 2013;6:14.
6. Calvani M, Berti I, Fiocchi A, Galli E, Giorgio V, Martelli A, et al. Oral food challenge: safety, adherence to guidelines and predictive value of skin prick testing. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:755-61.
7. Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS, et al. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:365-83.
8. Beyer K, Grabenhenrich L, Harti M et al. Predictive values of component-specific IgE for the outcome of peanut and hazelnut food challenges in children. *Allergy* 2015; 70: 90-8
9. Klemans RJ, Broekman HC, Knol EF, Bruijnzeel-Koomen CA, Otten HG, Pasmans SG, Knulst AC. Ara h 2 is the best predictor for peanut allergy in adults. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2013;1:632-8.e1.
10. Masthoff LJ, Mattsson L, Zuidmeer-Jongejan L, Lidholm J, Andersson K, Akkerdaas JH, et al. Sensitization to Cor a 9 and Cor a 14 is highly specific for a hazelnut allergy with objective symptoms in Dutch children and adults. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132:393-9.
11. Ballmer-Weber BK, Knulst AC, Hourihane JO. How to determine thresholds clinically. In: Madsen CB, Crevel R, Mills C, Taylor S (red). *Risk management for food allergy*. Oxford: Academic Press, 2013:67-76.
12. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1260-74.
13. Meijer Y, Brand PLP, Duijvestijn YCM, Vlieg-Boerstra BJ. Diagnostiek naar voedselallergie in de tweede lijn. *Tijdschr Kindergeneeskd* 2010;78:237-43.
14. Vetander M, Helander D, Flodstrom C, Ostblom E, Alfvén T, Ly DH, et al. Anaphylaxis and reactions to food in children – a population-based case study of emergency department visits. *Clin Exp Allergy* 2011;42:568-77.
15. Turner PJ, Gowland MH, Sharma V, Ierodiakonou D, Harper N, Garcez T, et al. Increase in anaphylaxis-related hospitalizations but no increase in fatalities; An analysis of United Kingdom national anaphylaxis data 1992-2012. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:956-963.e1.
16. Levy MB, Goldberg MR, Nachshon L, Tabachnik E, Katz Y. Lessons from cases of mortality due to food allergy in Israel: Cow's milk protein should be considered a potentially fatal allergen. *Isr Med Assoc J* 2012;14:29-33.
17. Pumphrey RSH, Sturm G. Risk factors for fatal anaphylaxis. In: Moneret-Vautrin DA (red). *Advances in anaphylaxis management*. London: Future Medicine, 2014:32-48.
18. Asarnoj A, Movérare R, Ostblom E, Poorafshar M, Lilja G, Hedlin G, et al. IgE to peanut allergen components: relation to peanut symptoms and pollen sensitization in 8-year-olds. *Allergy* 2010;65:1189-95.
19. Boeve MM, Rottier BL, Mandema JM, Rings EH, Kieboom JK, Dubois AE. Anafylaxie door pinda en notenallergie bij 2 kinderen: aanbevelingen voor beleid. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2007;151:602-6.
20. Niggemann B, Beyer K. Adrenaline autoinjectors in food allergy: in for a cent, in for a euro? *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:506-8.
21. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI Food allergy and anaphylaxis guidelines diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008-25.

22. Perry TT, Matsui EC, Conover-Walker MK, Wood RA. Risk of oral food challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114:1164-8.
23. Pumphrey RSH. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy* 2000;30:1144-50.

Hoofdstuk 6. Eisen gesteld aan receptuur en logistiek van provocatiemateriaal

Vragen

- Welke eisen worden gesteld aan provocatiemateriaal voor de bereiding en samenstelling van receptuur voor een OVP en voor een dubbelblinde placebogecontroleerde provocatie?
- Welke eisen worden gesteld aan transport, opslag, randomisatie en uitgifte van testvoeding bij een dubbelblinde placebogecontroleerde provocatie?

6.1 Achtergrond

Receptuur voor provocaties

OVP's worden uitgevoerd met het pure, onbewerkte voedingsmiddel, zoals melk, hazelnoot en pinda, of met een voedingsmiddel waarin grote hoeveelheden van het te testen allergene voedingsmiddel voorkomen, zoals pindakaas en hazelnootpasta. Hierbij wordt er dus niet een testvoeding bereid volgens receptuur. DBPGVP's worden uitgevoerd met receptuur, waarbij het allergene voedingsmiddel onherkenbaar is verwerkt in de testvoeding, ook wel voedselmatrix of drager genoemd. Voor elke DBPGVP worden twee sensorisch identieke testvoedingen gebruikt: één met het allergene voedingsmiddel, het "verum" of de "actieve testvoeding" en een zonder het allergene voedingsmiddel, de "placebo".

DBPGVP's worden uitgevoerd met verschillende allergene voedingsmiddelen, zoals melk, ei, pinda en noten, en zowel bij kinderen als volwassenen. Om al deze provocaties dubbelblind te kunnen uitvoeren, moet er een grote diversiteit aan recepten beschikbaar zijn.

DBPGVP's zijn arbeidsintensief en vragen een behoorlijke tijdsinvestering van de patiënt. Verder is het van belang om fout-negatieve en fout-positieve testuitslagen te voorkomen. Hierom moeten DBPGVP's zo betrouwbaar en valide mogelijk worden uitgevoerd. Goede testvoeding draagt bij aan een betrouwbare en valide testuitslag.

Aan de hand van de gevonden literatuur wordt ingegaan op de specifieke eisen voor provocatiemateriaal ten behoeve van open en een dubbelblinde provocatie, de manier waarop blinding moet plaatsvinden, de testvoedingen die beschikbaar zijn voor OVP's en DBPGVP's en de dosering van het gemaskeerde allergene voedingsmiddel. Tevens wordt ingegaan op de eisen die gesteld moeten worden aan productie, transport, opslag, randomisatie en uitgifte van testvoeding bij een DBPGVP.

Enquête

In het Universitair Medische Centrum Groningen (UMCG) en het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU) zijn recepten ontwikkeld voor voedselprovocaties. Deze zijn beschikbaar gesteld voor andere ziekenhuizen. Uit de enquête bleek dat 63% van de ziekenhuizen gebruik maakt van de recepten van het UMCG en 29% van die uit het UMCU. 29% maakt gebruik van kant-en-klare provocatiekits, ontwikkeld door fabrikanten van hypoallergene voeding. Omdat meerdere antwoorden mogelijk waren, kan het zijn dat ziekenhuizen zowel recepten van UMCG of UMCU als kant-en-klare kits gebruiken.

In 88% van de 41 ziekenhuizen worden DBPGVP's gedaan, in 66% (ook) OVP's en in 10% DBPGVP's gevolgd door OVP's op dezelfde dag. Omdat meerdere antwoorden mogelijk waren, lijkt het erop dat – ervan uitgaande dat nergens alleen OVP's worden gedaan – in ongeveer 20% van de instellingen alleen dubbelblinde provocaties worden gedaan.

6.2 Methode

Literatuursearch naar recepten voor OVP

Een OVP wordt uitgevoerd met het voedingsmiddel zelf. Om het acceptabeler te maken voor de patiënt, kan het voedingsmiddel eventueel worden verwerkt in een ander voedingsmiddel. Er is gezocht naar artikelen waarin de uitkomsten van de provocatie van een bewerkt of verwerkt allergeen worden vergeleken met de uitkomsten van een onbewerkt puur allergeen. Er is voor gekozen om, uitgaande van de artikelen die de werkgroep al bezit, in de referenties bij de artikelen (*snowballing*) te zoeken naar artikelen die gemist werden. Hetzelfde is gedaan met de referenties bij de richtlijnen. Verder is gezocht in relevante databases

(Cochrane Library, Medline, Embase) en zijn uit de archieven van de werkgroepleden artikelen geselecteerd die aan de inclusiecriteria voldeden. Selectiecriteria waren de doelgroep en het onderwerp van de uitgangsvraag. Ook is gekeken of er al richtlijnen beschikbaar waren via www.guideline.gov/, www.nice.org.uk/, www.cbo.nl/thema/richtlijnen/, SUM search: <http://sumsearch.uthscsa.edu/> en www.sign.ac.uk/. Er werden uiteindelijk 7 studies geïnccludeerd.

Literatuursearch naar DBPGVP

De DBPGVP is de gouden standaard en kan dus ook niet vergeleken worden met een andere referentietest (1). Naast de doelgroep en het onderwerp van de uitgangsvraag zijn de volgende selectiecriteria gebruikt:

- Artikelen en richtlijnen waarin de meningen van expert staan verwoord over de criteria waaraan de receptuur moet voldoen om de kans op een fout-negatieve uitkomst als gevolg van verlies aan allergeniciteit zo klein mogelijk te houden;
- Artikelen waarin de kans op een fout-negatieve uitkomst van de provocatie als gevolg van een te lage hoeveelheid allergeen in de laatste dosisstap wordt besproken (zie hoofdstuk 7);
- Artikelen waarin onderzocht wordt of de blinding valide is.

Er is gezocht in relevante databases (Cochrane Library, Medline, Embase) en zijn uit de archieven van de werkgroepleden artikelen geselecteerd die aan de inclusiecriteria voldeden. Ook is gekeken of er al richtlijnen beschikbaar waren via de eerder genoemde websites. Er werden uiteindelijk 15 studies geïnccludeerd.

6.3 Bespreking wetenschappelijke literatuur

Receptuur open provocaties

Er zijn alleen publicaties gevonden waarin eisen aan provocatiemateriaal voor OVP's werden gesteld voor vers fruit, zoals appels, voor het onderzoek naar orale allergie symptomen (2-4). OAS wordt voornamelijk veroorzaakt door PR10-eiwitten, zoals Bet v 1 in appel, en profilines, zoals Pru p 4 in pit- en steenvruchten. Omdat deze eiwitten zeer labiel zijn en bij snijden, raspen, schillen, verhitten en invriezen door oxidatie met zuurstof hun allergeniciteit verliezen, kunnen deze provocaties het best worden uitgevoerd met de volledige, intacte vruchten (3-5). In een oudere publicatie van Skamstrup et al. (6) werden de resultaten vergeleken van DBPGVP's met versgeperst appelsap, verse fijngemaakte appel en gevriesdroogd appelpoeder, alle bereid uit golden delicious. Versgeperst appelsap had een lage sensitiviteit en een hoog aantal placeboreacties, mogelijk door reacties op de ingrediënten in de matrix. De sensitiviteit van de vers verwerkte appel en het gevriesdroogde appelpoeder waren respectievelijk 0,74 en 0,60 in vergelijking met de OVP met de intacte appel. Ook in de studie van Bolhaar et al. (2) werden appels getest met een DBPGVP. In recentere studies (4) is OAS tegen appel getest met de hele appel met schil in een setting waarbij de patiënt was geblindeerd voor het type appel.

Voedselprovocaties met appels worden voor de klinische praktijk weinig toegepast omdat de diagnose OAS kan worden gesteld op de voedingsanamnese (7) en het sensibilisatieprofiel van de patiënt. Bij voedselprovocaties voor OAS moet gebruik worden gemaakt van verse en onverhitte soorten fruit en groente (8).

Receptuur DBPGVP

Er zijn slechts twee studies gepubliceerd waarbij is gekeken of gebruik van verschillend provocatiemateriaal van invloed is op het aantal fout-negatieve uitkomsten en de kans op ernstiger reacties tijdens een provocatie. Grimshaw et al. (9) vonden bij 4 dubbelblinde pindaprovocaties dat een hoog vetgehalte in de testvoeding de resorptie van pinda vertraagt, wat, door het vertraagd optreden van symptomen, tot onnodig ernstige reacties kan leiden. Dit lijkt bij ei niet relevant; Libbers et al. (10) vergeleken de uitkomsten van DBPGVP's met kippenei van verschillende testvoedingen die verschilden in vetgehalte. Dit gaf geen verschil in de doses waarop de kinderen reageerden, noch in de ernst van de reacties.

Adequate blinding door sensorisch onderzoek

Er is 1 studie gevonden die de methodiek van blinding heeft onderzocht (11) en er zijn 12 studies gevonden waarbij de blinding van het allergeen in de receptuur is getoetst met sensorisch onderzoek. In 3 studies is

gebruik gemaakt van een professioneel sensorisch panel (11-13) en in 9 studies van panels bestaande uit vrijwilligers (14-21).

Vlieg-Boerstra et al. (11) toonden als eerste dat voor adequate blinding professionele testpanels nodig zijn. Hierbij wordt de blinding van het allergeen in de testvoeding door panelleden sensorisch getest met behulp van verschiltests. In de paarsgewijze vergelijking krijgen de panelleden tegelijkertijd een placebo- en een verummonster van het recept aangeboden. Aan hen wordt gevraagd het monster met het allergene voedingsmiddel te identificeren. Als de verumvoeding niet significant ($p > 0.05$) vaker wordt geïdentificeerd dan de placebovoeding, is het recept gevalideerd op blinding (22). In de triangel- of driehoekstest krijgen de panelleden twee placebomonsters en één verummonster (of andersom) tegelijkertijd aangeboden. Aan hen wordt gevraagd het afwijkende monster te identificeren. Als de verumvoeding significant vaker wordt geïdentificeerd dan de placebovoeding, is het recept gevalideerd op blinding. In deze strengere verschiltest wordt op elk sensorisch verschil getest, bijvoorbeeld op kleur. Ook op verschillen die niet relevant hoeven te zijn voor de maskering van het allergeen.

Professioneel en vrijwilligerspanel

In 3 publicaties wordt gebruik gemaakt van professionele of speciaal geselecteerde panels bestaande uit volwassen panelleden (11-13). De panelleden zijn geselecteerd op basis van hun goede reuk- en smaakvermogen en het sensorisch onderzoek met de verschiltests vindt plaats in een sensorisch centrum. De panelleden mogen op de dag van de test geen parfum dragen of alcohol drinken en vlak voor de test mogen zij geen koffie drinken en niet roken (22). In andere studies is gebruik gemaakt van een vrijwilligerspanel van volwassen (14-19), kinderen en volwassen vrijwilligers (20) of alleen schoolkinderen (21).

Vlieg-Boerstra et al. (11) heeft laten zien dat sensorisch onderzoek door vrijwilligers minder goed is dan door een professioneel panel. Van de 27 recepten die waren gevalideerd door een vrijwilligerspanel, bleken slechts 17 te worden gevalideerd door een professioneel panel. Omdat voor voldoende power van sensorisch onderzoek grote, vaak onhaalbare aantallen panelleden nodig zijn, zijn optimale omstandigheden voor verhoging van de kwaliteit van het onderzoek des te belangrijker, zoals selectie van goede panelleden en gebruik van een sensorische testomgeving (11).

Nadelen van panels met kinderen, hoewel deze de doelgroep beter representeren dan volwassenen, kan zijn dat kinderen nog onvoldoende referentiekader hebben om bepaalde smaken aan toe te schrijven en niet altijd de concentratie kunnen opbrengen om de test uit te voeren. Voor voldoende power moeten grote aantallen kinderen worden gebruikt (12). Tenslotte is het aannemelijk dat kinderen niet bereid zijn om de zure en bitter smakende receptuur op basis van eiwithydrolysaten en vrije aminozuren te testen (12).

Eisen aan bereiding en samenstelling van receptuur voor DBPGVP's

De eisen die op basis van *expert opinion* worden gesteld, kunnen worden onderverdeeld in eisen die gesteld worden aan praktische aspecten, aan betrouwbaarheid en aan validiteit van de testvoeding.

Voor de praktische aspecten van de testvoeding voor DBPGVP's zijn in de literatuur de volgende eisen gevonden:

- De testvoeding moet acceptabel zijn van smaak (5, 11, 13, 23), geur, consistentie en uiterlijk (5, 13, 23). Voor een succesvolle test, waarbij de patiënten de testvoeding daadwerkelijk opeten of opdrinken, is dit vooral voor provocaties bij kinderen van belang;
- Voldoende allergeen in een acceptabel volume (5, 8, 11, 24);
- Afwezigheid van andere veelvoorkomende allergenen, zodat dit recept ook bij multipole voedselallergie toepasbaar is (8, 11);
- Gebruik van zo min mogelijk ingrediënten om (onbekende) matrixeffecten tot een minimum te beperken (8, 11);
- Voldoende variatie in receptuur om aan uiteenlopende voorkeuren, vooral bij kinderen van belang, tegemoet te komen (11, 12, 24);

- Bij betrouwbare testvoeding voor DBPGVP kan men denken aan testvoeding die qua samenstelling nauwkeurig en zo constant mogelijk is. In de literatuur worden weinig publicaties gevonden waarin eisen worden gesteld aan een betrouwbare testvoeding voor DBPGVP;
- Het allergene voedingsmiddel is goed gehomogeniseerd door de matrix. Controle op homogene verdeling kan plaatsvinden met behulp van immunoassays (13);
- Goede microbiologische kwaliteit en stabiliteit (13).

Bij de validiteit van de testvoeding gaat het erom dat de allergische reactie van de patiënt zo goed mogelijk wordt gereproduceerd. Of de recepten die gebruikt worden bij de DBPGVP valide zijn, kan dan ook alleen nagegaan worden aan de hand van het aantal fout-negatieve reacties. Dit is af te meten aan het aantal patiënten dat alsnog reageert na een negatieve testuitslag. Maar als iemand reageert na introductie, kan dat ook veroorzaakt worden door cofactoren die niet aanwezig waren tijdens de provocatie, maar wel in de thuissituatie, zoals gebruik van NSAID's, alcohol of inspanning. Als een recept regelmatig fout-negatieve reacties geeft, moet aan de validiteit van de testvoeding worden getwijfeld. Controle op fout-positieve resultaten is vrijwel niet mogelijk.

Ten aanzien van de validiteit van testvoeding voor DBPGVP's worden de volgende eisen gesteld in de literatuur:

- Het nut van adequate blinding van het allergene voedingsmiddel in de testvoeding om de provocatie daadwerkelijk dubbelblind te laten verlopen wordt onderkend in de literatuur. De consensusrichtlijnen over voedselprovocaties (8, 23, 24) adviseren om gebruik te maken van sensorisch onderzoek voor de validatie van de receptuur (24), vooral voor researchsettings (5);
- Verum en placebo moeten hiertoe identieke sensorische eigenschappen bevatten (1, 5, 8, 11-13, 23-25). Voor verwerking in niet-vloeibare testvoeding wordt het allergene voedingsmiddel fijngemalen, wat blinding en homogeniteit bevordert. Bij onvoldoende maskering kunnen grovere ingrediënten worden toegevoegd, zoals havervlokken (13) of kokos (12), en sterke smaken en kleuren. Voor adequate blinding wordt de receptuur getest met sensorisch onderzoek;
- Gebruik van capsules moet worden vermeden, omdat hiermee eventuele reacties in de mond-keelholte worden gemist en veel patiënten, vooral kinderen, moeite hebben met het slikken van grote hoeveelheden capsules. In plaats van capsules wordt gebruik gemaakt van receptuur, waarin het allergeen onherkenbaar wordt gemaskeerd in een dragervoeding of matrix (5, 11, 23, 24);
- De testvoeding bevat voldoende allergeen voedingsmiddel om een reactie te kunnen uitlokken (5, 8, 11, 24). Hiermee worden fout-negatieve testresultaten voorkomen;
- De patiënt mag niet allergisch zijn voor een ander bestanddeel van de matrix. Controle hierop moet deel uitmaken van de routinebeoordeling in de kliniek (8, 11-13). De ingrediënten van provociemateriaal moeten goed zijn beschreven (24);
- Het vetgehalte van de testvoeding moet zo laag mogelijk zijn om vertraagde resorptie van pinda en daarmee onnodig ernstige reacties te voorkomen (9). De studie is echter maar uitgevoerd bij 5 proefpersonen en er zijn geen vergelijkbare studies gepubliceerd. Voor ei bleek een sterk verschillende vetgehalte in de receptuur niet relevant voor de testuitslag. (10);
- Het allergeen wordt gegeven in de vorm die overeenkomt met de mate van verhitte waarin het allergeen in de praktijk wordt geconsumeerd (8, 11, 12). Bij voorkeur worden voedingsmiddelen gegeven in de natuurlijke vorm, gevriesdroogd of in vloeibare vorm (1). Verhitte kan de allergeniciteit doen toe- of afnemen. De allergeniciteit van melk- en vooral kippeneiwit neemt af naarmate de verhitte hoger is;
- Bij provocaties die met hoogverhitte melk zijn uitgevoerd, de zogenaamde "baked milk challenges" met in de oven gebakken muffins, kan geen uitspraak worden gedaan over reacties op minder hoogverhitte vormen van melk, zoals gekookt, dagvers (gepasteuriseerd) en rauw. Dit heeft tevens consequenties voor het dieetadvies. Hetzelfde geldt voor provocaties die met hoogverhitte ei zijn uitgevoerd, de zogenaamde "baked egg challenges" (26) met in de oven gebakken muffins en eventuele reacties op minder hoogverhitte vormen van ei, zoals hard of zacht gekookt, dagvers, gepasteuriseerd ei (mayonaise) en rauw ei (26). "Baked milk" en "baked egg challenges" worden sinds enige jaren vooral in onder meer de Verenigde Staten, Australië en Groot-Brittannië uitgevoerd, omdat gebruik van hoogverhitte melk en ei de tolerantieontwikkeling zou versnellen (26, 27). Bovendien wordt hiermee het dieet enigszins versoepeld. Gerandomiseerde studies ontbreken tot nu toe. In Nederland worden "baked milk"-provocaties nog nauwelijks toegepast. Een recept is op dit moment in ontwikkeling. De "baked egg"

provocaties worden overwegend voor de diagnostiek toegepast, maar nog niet of nauwelijks met het oog op versnelde tolerantieontwikkeling;

- Voor noten geldt dat gebrande hazelnoot en amandel minder allergeen zijn dan in rauwe vorm. Dit geldt uitsluitend voor de PR-10-eiwitten in deze noten. Mensen met klachten van OAS kunnen in tegenstelling tot de rauwe, ongebrande soorten, gebrande hazelnoten en amandelen soms wel verdragen (28, 29). Dit geldt niet voor de mensen met systemische reacties op noten, omdat bij hen de reactie wordt veroorzaakt door de non specific lipid transfer proteins (nsLTPs) of storage proteïns, die bekend staan om hun thermostabiliteit. Bij de keuze van de noten voor voedselprovocatie moet hiermee rekening worden gehouden;
- Van pinda is bekend dat de allergeeniteit toeneemt door roosteren (30). In Nederland worden vrijwel uitsluitend geroosterde pinda's verkocht. Pinda's in de dop zijn licht geroosterd;
- De allergeeniteit van de testvoeding is door de matrixeffecten zo min mogelijk toe- of afgenomen en niet verloren gegaan, waardoor fout-negatieve testresultaten zouden optreden (5, 8, 13, 23, 24). Een hoog vetgehalte remt de resorptie van pinda en kan leiden tot vertraagde en ongewenst ernstige reacties (9) (zie boven). Maillardreacties kunnen de allergeeniteit doen toenemen. Dit effect kan worden beperkt door afdekken tijdens het bakproces (31). Er is echter nog veel niet bekend over de invloed van matrixeffecten op de allergeeniteit (31);
- Afwezigheid van kruisbesmetting met een ander allergeen of via de grondstoffen. Controle op afwezigheid van kruisbesmetting in de placebo kan plaatsvinden met sneltests (onder meer ELISA's) (13);
- Het allergene voedingsmiddel moet homogeen verdeeld zijn in de matrix (13);
- Uniformiteit in testmateriaal vergemakkelijkt de vergelijking van uitkomsten van provocaties tussen centra (13).

Gepubliceerde en gevalideerde receptuur, getest met sensorisch onderzoek

Een overzicht van receptuur die met sensorisch onderzoek is getest op adequate blindering, is weergegeven in bijlage 6.1. Niet sensorisch gevalideerde receptuur wordt niet in deze richtlijn besproken. Uit bijlage 6.1 blijkt dat in veel recepten een lage hoeveelheid allergeen voedingsmiddel is gemaskeerd. Een aantal verouderde Nederlandse recepten (11) bevat een lage totale dosis en de gebruikte zandkoekjes bevatten een hoog vetgehalte. Dit kan fout-negatieve resultaten geven.

Melk- en sojarecepten

Voor melkprovocaties bij jonge kinderen zijn geen gepubliceerde en voor blindering gevalideerde recepten beschikbaar met voldoende hoge doseringen koemelk- of sojaeiwit. Er zijn wel commercieel verkrijgbare provocatiekits verkrijgbaar voor jonge kinderen met voldoende hoge doses (zie bijlage 6.2).

Voor oudere kinderen kan in de recepten "gepasteuriseerde melk in rijstmelk" en "sojamelk in melk of eventueel Neocate" (11) het totale volume worden opgehoogd naar 400 à 500 ml, zodat in totaal 125 ml melk of sojamelk wordt gegeven met 4,4 g melk- of soja-eiwit, waarmee de recepten een acceptabele hoeveelheid allergeen voedingsmiddel bevatten.

De sojareceptuur (19) bevat een hoeveelheid soja-eiwit die ruim boven een portie allergeen voedingsmiddel ligt. Uit het artikel wordt niet duidelijk door wie dit recept is gemaakt en of dit beschikbaar is voor derden.

Eirecepten

De kruidkoek met hoogverhit ei bevat een suboptimale hoeveelheid ei (4,4 g kippenei-eiwit, equivalent aan 0,6 ei voor de hele test). Met dit recept wordt de tolerantie voor hoogverhit ei getest en niet voor lager verhit ei, zoals gekookt ei en gepasteuriseerd ei (zoals in mayonaise). De tolerantie daarvoor moet apart worden getest. De thuisintroductie adviezen moeten hierop worden aangepast.

Recepten met pinda, noten en lupine

Alleen de kruidkoekreceptuur met hazelnoot, cashewnoot en pinda (12), de pinda-in-Olvaritreceptuur (12), de pinda-in-gehaktreceptuur (12) en de lupinereceptuur (17) bevatten een hoeveelheid allergeen eiwit die equivalent is aan een portie allergeen voedingsmiddel.

De kruidkoekrecepten (12) komen het meest tegemoet aan de eisen van praktische haalbaarheid, betrouwbaarheid en validiteit: goed gewaardeerd door kinderen, acceptabel volume voor kinderen vanaf circa 4 jaar, geschikt voor multipole voedselallergieën (behalve tarwe in alle receptuur en soja in het placebo-eirecept), laag vetgehalte, gevalideerd door professioneel panel. De kruidkoek met hazelnoot en cashewnoot

is mogelijk niet geschikt voor diagnostiek van OAS vanwege verhitting in de oven, hoewel alleen de noten aan de buitenkant van de koek aan de lucht worden geroosterd en de noten binnen in de kruidkoek niet. Sommigen vinden dat de hoeveelheid koekkruiden in het recept OAS symptomen imiteert. Het recept “pinda in Olvarit” (12) is geschikt voor jonge kinderen. Het recept “pinda in gehakt” is geschikt voor kinderen vanaf circa 4 jaar. Ook deze recepten voldoen aan de eisen.

Eisen voor opslag, distributie, randomisatie en uitgifte van receptuur voor DBPGVP

Over de eisen voor opslag, distributie, randomisatie en uitgifte van receptuur voor DBPGVP zijn geen publicaties gevonden.

6.4 Conclusies

Provocatiemateriaal voor OVP

De testvoeding moet zoveel mogelijk vrij zijn van kruisbesmetting. Bij pinda's en noten kan dit door gebruik te maken van voorverpakte pinda's en noten. Vanwege ongewenste matrixeffecten en beïnvloeding van allergeniciteit wordt een OVP uitgevoerd met een zo min mogelijk bewerkt voedingsmiddel in pure vorm. Het voedingsmiddel wordt gegeven in de vorm waarin het in het dagelijks leven wordt gebruikt (geroosterde pinda, hardgekookt ei).

Recepten en testvoedingen voor DBPGVP met melk

Er zijn geen gevalideerde melkrecepten met voldoende hoge doses melkeiwit voor jonge kinderen. De provocatiekits bieden voorlopig een alternatief vanwege de hoge doses allergeen, het gebruiksgemak en de gratis verkrijgbaarheid. Nadeel is dat de productie plotseling kan ophouden en dat de kits niet zijn gevalideerd voor blinding. Voor oudere kinderen en volwassenen is het recept “melk in rijstmelk (of eventueel Neocate)” (11) het meest geschikt, met een totaalvolume van 400 à 500 ml met in totaal circa 4,4 g melkeiwit.

Recepten en testvoedingen voor DBPGVP met ei

Het meest geschikte recept met hoogverhit ei is het recept voor kruidkoek met ei (12) met in totaal 0,6 kippenei (4,4 g kippenei-eiwit). Hiermee is de tolerantie voor hoogverhit ei getest en niet voor lager verhit ei, zoals gekookt ei of gepasteuriseerd ei (zoals in mayonaise). Deze moeten zo nodig apart worden getest. Testvoedingen op basis van deze receptuur met de hoogste validiteit en betrouwbaarheid hebben de voorkeur. Een nog hogere dosis kippenei-eiwit zou wenselijk zijn. Gevalideerde receptuur met gepasteuriseerd ei voor jongere kinderen, oudere kinderen en volwassenen ontbreekt.

Recepten voor DBPGVP met pinda, hazelnoot en cashewnoot

De meest geschikte recepten met pinda en noten zijn de kruidkoekrecepten met pinda, hazelnoot en cashewnoot (12). Deze receptuur is geschikt voor kinderen vanaf circa 4 jaar oud. Testvoedingen op basis van deze receptuur met de hoogste validiteit en betrouwbaarheid hebben de voorkeur. Voor een pindaprovocatie bij jonge kinderen is het recept “pinda in Olvarit” het meest geschikt (12). Gevalideerde recepten voor overige noten ontbreken.

Recepten voor DBPGVP met tarwe

Het meest geschikte recept met tarwe is gehakt met tarwe (12), maar dan wel met een grotere hoeveelheid totaal eiwit van circa 4 g tarwe-eiwit. Hierdoor is dit recept alleen geschikt voor oudere kinderen en volwassenen. Het recept op basis van gekookte tarwe van Scibilia et al. (16) zou geschikt kunnen zijn, maar het artikel geeft onvoldoende details om het recept te kunnen bereiden.

Recepten voor DBPGVP met soja

Het meest geschikte recept bij verdenking op allergie voor sojamelk is het recept “sojamelk in halfvolle melk” (11), mits het volume wordt opgehoogd naar circa 500 ml. Hierdoor is dit recept alleen geschikt voor oudere kinderen en volwassenen. Bij mensen met soja-allergie op basis van kruissensibilisatie met Gly m 4, die uitsluitend reageren op sojamelk, maar andere sojaproducten, zoals sojameel en sojasaus goed tolereren, kan een OVP met sojameel worden uitgevoerd om tolerantie voor sojameel te onderzoeken.

Recepten voor overige allergenen

Er is gebrek aan gevalideerde receptuur met hoogverhitte melk, gepasteuriseerd ei en rauw ei voor jonge en oudere kinderen, sesam, kiwi en rauwe noten voor OAS. De kruidkoek met noten (12) zou bij patiënten met OAS getest kunnen worden op bruikbaarheid. Ook een glutenvrije variant zou ontwikkeld kunnen worden. Op basis van het kruidkoekrecept zouden ook recepten voor overige noten ontwikkeld en gevalideerd kunnen worden. Verder is er behoefte aan receptuur met bijvoorbeeld pijnboompit, vis en schaal- en schelpdieren, vooral voor volwassenen.

Validatie van blinding recepten voor DBPCVP

Adequaat geblindeerde receptuur heeft grotere validiteit dan niet-gevalideerde receptuur. Validatie door een professioneel panel is het meest valide. Door vrijwilligers gevalideerde receptuur is een goed alternatief.

Randomisatie en verstrekking van receptuur bij DBPCVP

Een digitaal randomisatieprogramma biedt goede controle op juiste uitgifte en verstrekking van verum en placebo.

Commercieel bereide en door de instelling bereide testvoeding voor DBPGVP

Bij voorkeur worden testvoedingen gebruikt op basis van gevalideerde receptuur met de hoogste validiteit en betrouwbaarheid. De kracht van gestandaardiseerde receptuur en productie in groten getale, kan de kans op fouten in de bereiding van het product, inclusief het eindgewicht, verminderen. Dit kan zowel in ervaren instellingskeukens als bij een onafhankelijk bedrijf plaatsvinden. Op het moment van uitkomen van deze richtlijn voldoen de kruidkoek met hoogverhit ei en met pinda, hazelnoot en cashewnoot aan de gestelde voorwaarden.

6.5 Van bewijs naar aanbeveling

6.5.1 Kwaliteit van bewijs

Kwaliteit van bewijs kan uitsluitend worden gegeven voor adequate blinding van receptuur, en dan maar voor een enkel artikel, waarin het gebruik van vrijwilligers panel in een RCT is vergeleken met een professioneel smaakpanel (11). De overige kwaliteitscriteria berusten op *expert opinion*.

6.5.2 Patiëntperspectief en perspectief van de professional

Grondstoffen voor OVP en DBPGVP

Bij de keuze van voedingsmiddelen voor OVP's en ingrediënten voor DBPGVP's moet erop worden gelet dat er geen kruisbesmetting met andere allergene voedingsmiddelen optreedt. Het grootste probleem lijkt zich voor te doen bij noten en pinda's. Tot op heden is er nog geen merk noten of pinda verkrijgbaar dat afwezigheid van kruisbesmetting garandeert. De beste optie lijkt om voorverpakte pinda's of noten te gebruiken.

De werkgroep kan de kwaliteitseisen zoals die in de literatuur zijn beschreven voor DBPGVP's onderschrijven.

Daarnaast stelt de werkgroep nog een aantal aanvullende eisen ten aanzien van validiteit en logistiek. De werkgroep is zich er van bewust dat hierbij de meest ideale situatie wordt geschetst.

Aanvullende eisen ten aanzien van validiteit

De praktijk leert dat het grote knelpunt bij het blinderen van het allergene voedingsmiddel in testvoeding is dat voldoende allergeen voedingsmiddel onherkenbaar wordt verwerkt in een nog acceptabel volume testvoeding. Ideaal is een totale hoeveelheid gemaskeerd eiwit die equivalent is aan één portie allergeen voedingsmiddel, bijvoorbeeld:

- 1 glas melk van 150 ml 5,1 g eiwit
- 1 fles zuigelingenvoeding van 200 ml 3,6 g eiwit
- 1 ei (50 gram) 6,5 g eiwit
- 15 g pindakaas voor 1 boterham 3,4 g eiwit

- 1 volkorentarweboterham 3,8 g eiwit
- 20 hazelnoten à 1 gram 2,8 g eiwit
- 20 cashewnoten à 700 mg 2,9 g eiwit
- 100 g kabeljauw 23 g eiwit

Deze waarden zijn gebaseerd op de NEVO 2013

Voorkomen van fouten bij randomisatie en uitgifte (logistiek)

Hierover is in de literatuur niets te vinden. De werkgroep acht de volgende eisen van belang:

- Er is sprake van ondubbelzinnige benaming en codering;
- Voldoende hoeveelheid receptuur voor het geval een dosis moet worden herhaald;
- Dubbelcheck door het vierogenprincipe bij uitgifte van de juiste testvoeding (controle van juiste type allergeen voedingsmiddel, verum of placebo, door collega);
- De mogelijkheid van controle achteraf of de juiste ingrediënten zijn gebruikt, bijvoorbeeld bij twijfel over de juistheid van de uitslag van de test. Door elke testvoeding te voorzien van een productiecode met datum en tijd van bereiding en door van elke aflevering testvoeding een monster te bewaren in de vriezer, kan achteraf altijd de samenstelling worden geverifieerd;
- De mogelijkheid van controle achteraf of de juiste testvoeding is verstrekt. Door gebruik van artikelcodes (uniek voor elk verum- of placeborecept), productiecodes en een digitaal randomisatieprogramma, waarbij per patiënt verum-uitgifte zichtbaar wordt gekoppeld aan placebo-uitgifte, wordt de kans op verwisseling van receptuur en verum door placebo en vice versa zo klein mogelijk gehouden en is er achteraf altijd de mogelijkheid om na te gaan of de juiste testvoeding is verstrekt. Voorbeelden van programma's voor zowel digitale randomisatie als uitgifte zijn beschikbaar in het AMC (voor commercieel bereide receptuur) en UMCG (voor in de instelling bereide receptuur).

6.5.3 Middelenbeslag en haalbaarheid

Lokaal bereide en commercieel verkrijgbare receptuur

In een aantal ziekenhuizen bereiden de instellingskeukens de testvoedingen voor DBPGVP's, zoals de kruidkoekrecepten, zelf. Soms weegt de apotheek de hoeveelheid allergeen voedingsmiddel af. Door bezuinigingsmaatregelen heeft lang niet iedere instelling nog een eigen keuken en dus de mogelijkheid (meer) om zelf provocatiemateriaal te bereiden.

Voor melkrecepten is dat in het algemeen minder een probleem, omdat deze voedingen vanwege de aard van de ingrediënten en de eenvoud van receptuur vaak nog wel op een afdelingskeuken bereid kunnen worden. Verder zijn er voor DBPGVP's met koemelk sinds enige jaren kant-en-klare provocatiekits op de markt. In het kader van de *Richtlijn Diagnostiek van koemelkallergie bij kinderen in Nederland* (32) is dit aantal uitgebreid en zijn voor de meest gebruikte koemelkvervangende flesvoedingen dergelijke provocatiekits verkrijgbaar (Nutramigen kit, Pepti kit, Neocate kit, Hero Baby kit; zie ook bijlage 6.1). Deze worden in diverse ziekenhuizen gebruikt (33, 34).

Provocaties met ingewikkelder receptuur zijn voor ziekenhuizen zonder instellingskeuken wel een probleem. Daarom heeft het AMC het initiatief genomen om DBPGVP-testvoedingen te ontwikkelen en te valideren met verhit ei, pinda, hazelnoot en cashewnoot. Deze worden centraal geproduceerd en kunnen door ziekenhuizen gekocht worden (zie bijlage 6.1). Nederland loopt met dit concept mondiaal voorop.

Voordelen van commercieel verkrijgbare kruidkoek

De commercieel verkrijgbare kruidkoekvarianten met hoogverhit ei, pinda, hazelnoot en cashewnoot voldoen aan de volgende kwaliteitscriteria ten aanzien van validiteit en betrouwbaarheid van de receptuur, die overigens niet of zeer beperkt in de literatuur worden genoemd:

- Aanwezigheid van juiste ingrediënten in de juiste hoeveelheid. Bereid met het vierogenprincipe, waarbij een werknemer controleert of de juiste ingrediënten in de juiste hoeveelheid worden gebruikt;
- Constant van samenstelling, met een constant verlies aan gewicht tijdens de bereiding (het zogenaamde constante bakverlies) en dus een constant eindgewicht. Dat impliceert dat de bereiding met de juiste hoeveelheden ingrediënten heeft plaatsgevonden. Met een vast eindgewicht kan een vast doseerschema worden gebruikt;

- Afdekking tijdens het bakproces van 180 °C, waarmee getracht wordt Maillard reacties, die de allergeniciteit kunnen verhogen, te beperken (31);
- Bij elke batch controle op afwezigheid van kruisbesmetting met verum in de placebovoeding door middel van sneltests (onder meer ELISA's) (13). Omdat er geen volledige garantie kan worden afgegeven, staat op het etiket toch een waarschuwing van mogelijk kruisbesmetting met andere allergenen;
- De testvoeding is bereid volgens HACCP-normen. HACCP staat voor hazard analysis and critical control points (gevaaranalyse en kritische controlepunten), een risico-inventarisatie voor voedingsmiddelen;
- Transport gebeurt in gesloten verpakking met duidelijke benaming;
- Controle achteraf, bijvoorbeeld bij onbegrepen placebo reacties, is mogelijk door gebruik van artikelcode en productiecode. Ook wordt een monsters van elke batch enkele maanden in de vriezer bewaard;
- Gestandaardiseerd product: bruikbaar voor multicentrisch onderzoek en voor vergelijking van resultaten tussen centra;
- Ten minste 6 maanden houdbaar in de vriezer.

Bovengenoemde kwaliteitscriteria kunnen ook van toepassing zijn op receptuur, die bereid wordt in een ervaren instellingskeuken.

Nadelen van commercieel verkrijgbare kruidkoek

- Tot op heden beperkte keuze in receptuur;
- Door de standaardreceptuur zijn dieetaanpassingen in de receptuur voor individuele patiënten niet mogelijk. De receptuur is vanwege het volume niet geschikt voor kinderen jonger dan 3 à 4 jaar;
- Continuïteit is kwetsbaar omdat er tot nu toe één centraal adres is waar de aanbevolen receptuur besteld kan worden;
- Check op homogene verdeling in de kruidkoek heeft niet plaatsgevonden en lijkt voor de dagelijkse praktijk ook niet haalbaar.

Bovengenoemde nadelen zijn minder aan de orde bij bereiding in een ervaren instellingskeuken, aangezien de 'lijnen' korter zijn en er vrijwel direct ingespeeld kan worden op wijzigingen in de receptuur vanwege dieetaanpassingen. Ook kan er over het algemeen dagelijks worden geproduceerd.

Internationaal wordt er uitsluitend in het kader van wetenschappelijk onderzoek gebruik gemaakt van centraal geproduceerde testvoedingen. In het kader van Europrevall en iFaam werd en wordt gebruik gemaakt van testvoeding van het *Institute of Food Research* (IFR). Deze testvoedingen zijn niet te koop en zijn alleen gevalideerd voor een klein aantal recepten en voor de laagste doses (13) (bijlage 6.1). Ook FARRP van de University of Nebraska produceert testvoedingen, maar alleen voor eigen onderzoek.

6.6 Aanbevelingen

Recepten voor OVP's

Aanbeveling 17

Voor open provocaties (OVP's) wordt geadviseerd gebruik te maken van voedingsmiddelen die zoveel mogelijk vrij zijn van kruisbesmetting met andere allergenen. Voor OVP's met pinda's en noten kan dit door gebruik te maken van voorverpakte pinda's of (niet gemengde) noten.

Recepten voor DBPGVP's

Aanbeveling 18

Aanbevolen wordt gebruik te maken van recepten voor dubbelblinde placebogecontroleerde provocaties waarvan de blindering is gevalideerd. Voor een groot aantal allergenen zijn nog geen gevalideerde recepten beschikbaar. Gevalideerde recepten zijn er voor koemelk, kippenei, pinda, hazelnoot, cashewnoot, tarwe en soja.

Rationale

Alleen met voor blindering gevalideerde recepten kan men er zeker van zijn dat de kans op een vals positieve uitkomst zo klein mogelijk is.

Hieronder volgt voor welke recepten de blindering is gevalideerd per allergeen:

a. Koemelk

Voor koemelkprovocaties bij jonge kinderen wordt aanbevolen vanwege het relatief hoge koemelkeiwitgehalte gebruik te maken van de provocatiekits als beste keuze op dit moment (voor doseerschema's, zie bijlage 6.3). De werkgroep beveelt fabrikanten aan de kits te valideren wat betreft blindering. Voor oudere kinderen en volwassenen wordt het recept "Halfvolle melk in rijstmelk" (eventueel in Neocate) met een totaal volume van 400 à 500 ml aanbevolen (voor recept en doseerschema, zie bijlage 6.3).

b. Kippenei

Voor provocaties met kippenei wordt bij oudere kinderen vanaf circa 4 jaar kruidkoek met hoog verhit ei aanbevolen. Hiermee is de tolerantie voor hoog verhit ei getest, maar niet die voor minder verhit ei, zoals gekookt en gepasteuriseerd ei (bijvoorbeeld in mayonaise). Dat moet apart worden getest of kan aansluitend thuis worden geïntroduceerd (zie Hoofdstuk 9).

De werkgroep beveelt aan de receptuur nog verder te door te ontwikkelen naar circa 7 gram kippenei-eiwit (circa 1 kippenei) per provocatie.

c. Pinda en noten

Voor een pindaprovocatie bij jonge kinderen wordt het recept "pinda in Olvarit" aanbevolen (voor receptuur, zie referentie 12). Voor oudere kinderen vanaf circa 4 jaar wordt kruidkoek met pinda, hazelnoot en cashewnoot aanbevolen. Deze receptuur is mogelijk niet geschikt voor OAS op basis van kruisallergie. De receptuur van hazelnoot kan ook voor andere noten worden gebruikt. Dit is dan niet gevalideerd, maar voor de diagnostiek goed bruikbaar.

d. Tarwe

Voor oudere kinderen en volwassenen worden de recepten "tarwe in gehakt" aanbevolen, maar dan wel met een grotere hoeveelheid totaal tarwe-eiwit van circa 4 g (voor recept en doseerschema, zie bijlage 6.4).

e. Soja

Voor oudere kinderen en volwassenen wordt het recept "sojamelk in halfvolle melk" aanbevolen voor het testen van allergie voor sojamelk, mits het totale volume wordt opgehoogd naar circa 500 ml (voor recept en doseerschema, zie bijlage 6.5). Bij mensen met soja-allergie op basis van kruissensibilisatie met Gly m 4 wordt een OVP met sojameel aanbevolen om de tolerantie voor andere sojaproducten, behalve sojamelk, te onderzoeken.

Aanbevolen wordt testvoedingen te gebruiken op basis van deze receptuur, omdat deze de hoogste validiteit en betrouwbaarheid kent. Op het moment van uitkomen van deze richtlijn voldoen de commercieel geproduceerde kruidkoek met hoog verhit ei en testvoedingen die in een ervaren instelling zelf worden bereid aan de gestelde eisen, mits aan de voorwaarden wordt voldaan (zie ook aanbeveling 22).

Aanbeveling 19

Aanbevolen wordt om receptuur te valideren voor melk voor jonge kinderen, voor hoogverhitte melk voor oudere kinderen en volwassenen, gepasteuriseerd ei voor jonge en oudere kinderen, sojameel, sesam, kiwi, overige noten (naast hazelnoot en cashewnoot) en mogelijk rauwe noten voor OAS op basis van kruisallergie.

Ook een glutenvrije variant zou ontwikkeld kunnen worden. Op basis van het kruidkoekrecept kunnen ook recepten voor overige noten ontwikkeld en gevalideerd worden.

Bij ontbrekende receptuur wordt aanbevolen gebruik te maken van een DBPGVP met niet-gevalideerde receptuur of anders een OVP uit te voeren.

Aanbeveling 20

Aanbevolen wordt de receptuur te valideren op blinding door een professioneel smaakpanel. Als dat niet haalbaar is, kan voor de validatie in de klinische setting gebruik worden gemaakt van validatie door vrijwilligers door middel van sensorisch onderzoek.

Randomisatie van placebo en verum recepten

Aanbeveling 21

Aanbevolen wordt de receptuur te randomiseren met een digitaal randomisatieprogramma. De kans op vergissingen bij uitgifte, zoals bij annulering en opnieuw inplannen van provocatiedagen, wordt hierbij geminimaliseerd. Als dat niet haalbaar is, moet gebruik worden gemaakt van het vierogenprincipe bij uitgifte zoals aangegeven bij aanbeveling 26.

Commercieel verkrijgbare receptuur

Aanbeveling 22

Aanbevolen wordt receptuur te maken die voldoet aan de hoogste kwaliteitscriteria voor validiteit en betrouwbaarheid. Op dit moment voldoen de commercieel verkrijgbare recepten aan de gestelde voorwaarden.

Mits aan de gestelde voorwaarden wordt voldaan, kunnen instellingen de testvoedingen ook zelf bereiden. Wanneer de instelling de testvoeding voor DBPGVP zelf bereidt, moet aan een aantal minimumeisen worden voldaan voor voldoende betrouwbaarheid en validiteit:

Rationale

Alleen wanneer gebruikt gemaakt wordt van recepten die voldoen aan een aantal eisen kan men er zeker van zijn dat de kans op een vals positieve of vals negatieve uitkomst zo gering mogelijk is. De werkgroep is zich ervan bewust dat de optimale situatie met de hoogste kwaliteitseisen niet voor elke instelling haalbaar is. Daarom is bij de aanbevelingen uitgegaan van een aantal minimale eisen aan bereiding en samenstelling van receptuur, transport, randomisatie en uitgifte.

De volgende minimale eisen worden gesteld aan de bereiding, transport, randomisatie en uitgifte:

- De instelling maakt zoveel mogelijk gebruik van de aanbevolen receptuur;
- Het allergeen wordt gegeven in de vorm die overeenkomt met de mate van verhitte waarin het allergeen in de praktijk wordt geconsumeerd (8, 11, 12);
- Bereiding vindt plaats volgens het vierogen-principe (controle van juiste soort en hoeveelheid ingrediënten door een collega), zodat vergissingen in de receptuur worden voorkomen;
- Er wordt gestreefd naar een constant bakverlies. Als er geen constant bakverlies is, kan geen gebruik worden gemaakt van een standaard doseerschema. De instelling moet dan zelf per provocatie op basis

van het eindgewicht en de receptuur een doseerschema opstellen. Het eindgewicht mag per recept niet aanzienlijk verschillen. Een digitaal berekeningsprogramma (bv Excel) geeft de minste kans op foutieve berekeningen en verdient daarom de voorkeur;

- Voor de bereiding van de receptuur worden de HACCP-normenaangehouden;
- Kruisbesmetting tijdens de bereiding moet zoveel mogelijk worden voorkomen. Als dat financieel haalbaar is, worden sneltests toegepast ter controle op kruisbesmetting. Placebo en verum worden van elkaar gescheiden bereid;
- Bij voorkeur wordt gebruik gemaakt van een digitaal randomisatieprogramma;
- De uitgifte vindt plaats volgens het vierogen-principe, zodat vergissingen worden voorkomen;
- Transport gebeurt in gesloten verpakking met duidelijke benaming en codering;
- De aanvraag van het recept voor de keuken blijft tot 14 dagen na afloop van de test bewaard voor eventuele controle achteraf op vergissingen;
- Voor de keuze van de recepten wordt uitgegaan van de algemeen geaccepteerde totale hoeveelheid eiwit: circa 4,4 g eiwit per provocatie voor melk, pinda, tarwe en soja (8, 24). Voor ei wordt de gewenste hoeveelheid totaal kippenei-eiwit op circa 7 g gesteld, voor noten rond 2 à 3 g. Deze hoeveelheden komen overeen met 1 portie van elk voedingsmiddel; respectievelijk 1 beker melk, 1 boterham met pindakaas, 2 volkorentarweboterhammen, 1 beker sojamelk, 1 ei en 1 handje noten.

6.7 Literatuur

1. Niggemann B, Beyer K. Diagnosis of food allergy in children: towards a standardization of food challenge. *J Pediatric Gastroenterol Nutr* 2007;45:399-404.
2. Bolhaar ST, Weg WE van de, Ree R van, Gonzalez-Mancebo E, Zuidmeer L, Bruijnzeel-Koomen CAFM, et al. In vivo assessment with prick-to-prick testing and double-blind, placebo-controlled food challenge of allergenicity of apple cultivars. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:1080-6.
3. Kootstra HS, Vlieg-Boerstra BJ, Dubois AEJ. Assessment of the reduced properties of the Santana apple. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;99:522-5.
4. Vlieg-Boerstra BJ, Weg WE van de, Heide S van der, Kerkhof M, Arens P, Heijerman-Peppelman G, et al. Identification of low allergenic apple cultivars using skin prick tests and oral food challenges. *Allergy* 2011;66:491-8.
5. Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS, et al. Work Group report: oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:S365-83.
6. Skamstrup HK, Vestergaard H, Stahl SP, Sondergaard KM, Vieths S, Poulsen LK, et al. Double-blind, placebo-controlled food challenge with apple. *Allergy* 2001;2:109-17.
7. Skypala IJ, Calderon MA, Leeds AR, Emery P, Till SJ, Durham SR. Development and validation of a structured questionnaire for the diagnosis of oral allergy syndrome in subjects with seasonal allergic rhinitis during the UK birch pollen season. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1001-11.
8. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy* 2014;69:1008-25.
9. Grimshaw KEC, King RM, Nordlee JA, Hefle SL, Warner JO, Hourihane JO. Presentation of allergen in different food preparations affects the nature of the allergic reaction – a case series. *Clin Exp Allergy* 2013;33:1581-5.
10. Libbers L, Flokstra-de Blok BM, Vlieg-Boerstra BJ, Heide S van der, Meulen GN van der, Kukler J, et al. No matrix effect in double-blind, placebo-controlled egg challenges in egg allergic children. *Clin Exp Allergy* 2013;43:1067-70.
11. Vlieg-Boerstra BJ, Bijleveld MA, Heide S van der, Beusekamp BJ, Wolt-Plompen SAA, 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.
12. Vlieg-Boerstra BJ, Herpertz I, Pasker L, Heide S van der, Kukler J, Jansink C, et al. Validation of novel recipes for double-blind, placebo-controlled food challenges in children and adults. *Allergy* 2011;66:948-54.
13. Cochrane SA, Salt LJ, Wantling E, Rogers A, Coutts J, Ballmer-Weber BK, et al. Development of a standardized low-dose double-blind placebo-controlled challenge vehicle for the EuroPrevall project. *Allergy* 2012;67:107-13.
14. Vassilopoulou E, Douladiris N, Sakellariou A, Cortes SV, Sinaniotis A, Rivas MF, et al. Evaluation and standardization of different matrices used for double-blind placebo-controlled food challenges to fish. *J Hum Nutr Diet* 2012;42:544-9.
15. Ronteltap A, Schaik J van, Wensing M, Rynja FJ, Knulst AC, Vries JH de. Sensory testing of recipes masking peanut or hazelnut for double-blind placebo controlled food challenges. *Allergy* 2004;59:457-60.
16. Scibilia J, Pastorello EA, Zisa G, Ottolenghi A, Bindslev-Jensen C, Pravettoni V, et al. Wheat allergy: a double-blind, placebo-controlled study in adults. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:433-9.
17. Jong NW de, Maaren MS van, Vlieg-Boerstra BJ, Dubois AEJ, de Groot H, Gerth van Wijk R. Sensitization to lupin flour: Is it clinically relevant? *Clin Exp Allergy* 2010;40:1571-7.
18. Odijk van J, Ahlstedt S, Bengtsson U, Borres MP, Hulthén L. Double-blind placebo-controlled challenges for peanut allergy the efficiency of blinding procedures and the allergenic activity of peanut availability in the recipes. *Allergy* 2005;60:602-5.
19. Ballmer-Weber BK, Holzhauser T, Scibilia J, Mittag D, Zisa G, Ortolani C, et al. Clinical characteristics of soybean allergy in Europe: a double-blind, placebo-controlled food challenge study. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1489-96.
20. Devenney I, Norrman G, Oldaeus G, Stromberg L, Falth-Magnusson K, Devenney I, et al. A new model for low-dose food challenge in children with allergy to milk or egg. *Acta Paediatr* 2006;95:1133-9.
21. Winberg A, Nordström L, Strinholm Å, Nylander A, Jonsäll A, Rönmark E, et al. New validated recipes for double-blind placebo-controlled low-dose food challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:282-7.

22. Meilgaard MC, Civille GV, Carr BT. Sensory evaluation techniques. 4e druk. Boca Raton: CRC Press, 2007.
23. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane JO, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods – position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004;59:690-7.
24. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1260-74.
25. Asero R, Fernandez-Rivas M, Knulst AC, Bruijnzeel-Koomen CA, Asero R, Fernandez-Rivas M, et al. Double-blind, placebo-controlled food challenge in adults in everyday clinical practice: a reappraisal of their limitations and real indications. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:379-85.
26. Leonard SA, Sampson HA, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Godbold J, et al. Dietary baked egg accelerates resolution of egg allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:473-80.
27. Kim JS, Nowak-Węgrzyn A, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Sampson HA. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:125-131.
28. Hansen KS, Ballmer-Weber BK, Luttkopf D, Skov PS, Wuthrich B, Bindslev-Jensen C, et al. Roasted hazelnuts-allergenic activity evaluated by double-blind, placebo-controlled food challenge. *Allergy* 2003;58:132-8.
29. Masthoff LJ, Hoff R, Verhoeckx KC, van Os-Medendorp H, Michelsen-Huisman A, Baumert JL, et al. A systematic review of the effect of thermal processing on the allergenicity of tree nuts. *Allergy* 2013;68:983-93.
30. Maleki SJ, Chung SY, Champagne ET, Raufman JP. The effect of roasting on the allergenicity of peanut proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:763-8.
31. McClain S, Bowman C, Fernández-Rivas M, Ladics GS, Ree R van. Allergic sensitization: food- and protein-related factors. *Clin Transl Allergy* 2014;4:11.
32. Sprikkelman AB, Vlieg-Boerstra BJ, Hendriks T, Kneepkens CMF, Kuijpers T, Luning M, et al. Richtlijn Diagnostiek van koemelkallergie bij kinderen in Nederland. Utrecht: EBRO, 2012. <http://www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnenoverzicht.aspx>
33. Dambacher WM, Kort EH de, Blom WM, Houben GF, Vries EH de. Double-blind placebo-controlled food challenges in children with alleged cow's milk allergy: prevention of unnecessary elimination diets and determination of eliciting doses. *Nutr J* 2013;12:22.
34. 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.
35. Noe D, Bartemucci L, Mariani N, Cantari D. Practical aspects of preparation of foods for double-blind, placebo-controlled food challenge. *Allergy* 1998;53(suppl 46):75-7.

Bijlage 6.1 Overzicht van gepubliceerde en sensorisch gevalideerde receptuur voor DBPGVP

Literatuur-referentie	Allergeen voedings-middel	Soort recept	Hoeveelheid allergeen (g of ml) ¹	Hoeveelheid allergeen (g eiwit) ¹	Volume testvoeding ¹	Type sensorisch onderzoek/ panel	Voordelen receptuur	Nadelen receptuur
			Hoogste dosis (dus niet totale testvoeding)					
Vlieg-Boerstra 2004	Melk, gepasteuriseerd	Melk in Neocate, melk in Nutramigen, melk in rijstmelk	50 ml	1,75	200 ml	Professioneel, driehoekstest (melk), gepaard	Variatie in receptuur	Lage doses, ook indien omgerekend naar totale dosering vanwege te groot volume voor kinderen
	Protifar	Protifar In Nutrilon Pepti	2,9 g	2,5	200 ml	Gepaarde vergelijking (overige recepten) 10/27 door vrijwilligers gevalideerde recepten verworpen door professioneel panel		
	Soja, UHT,	Sojamelk in melk, sojamelk in Neocate	50 ml	1,75	200 ml			
	Ei, medium verhit,	Ei in pannenkoek, ei in gehakt, ei in sojavla	13,5 g	1,75	1 portie			
	Ei, rauw	Rauw ei in vruchtenmoes Rauw eiwit in pudding	13,5 g 30 g	1,75 3,3	1 portie			
	Pinda, geroosterd	Pinda in zandkoekje	1,2 g	0,35	55 g	Hoog vetgehalte in zandkoekjes		
	Hazelnoot, ongeroosterd	Hazelnoot in zandkoekje	2,5 g	0,35	55 g			
	Tarwebloem en tarwemeel	Tarwemeel in gehakt, tarwebloem in gehakt	17,5 g	1,75	55 g			

Literatuur-referentie	Allergeen voedings-middel	Soort recept	Hoeveelheid allergeen (g of ml)	Hoeveelheid allergeen (g eiwit)	Volume testvoeding	Type sensorisch onderzoek/ panel	Voordelen receptuur	Nadelen receptuur	
			Totale test						
Vlieg-Boerstra, 2011	Protifar	Protifar Plus in Nutramigen AA, Protifar Plus in Nutramigen 2 LGG, Protifar Plus in Hero Baby Allergy Care	3.1 g	2,8 g	250 ml	Professioneel panel (30% beste proevers), gepaarde vergelijking	Hoge doseringen	Eiwitsamenstelling van Protifar Plus is niet representatief voor die van melk	
	Hoogverhit eipoeder	Ei in kruidkoek	8,4 g (47,4% eiwit)	4,4 g	170 g		Kruidkoeken met hoog verhit ei, pinda, hazelnoot en cashewnoot commercieel verkrijgbaar		Placeborecept met ei bevat soja
	Geroosterd ontvet pindameel, 12% vet	Pinda in Olvarit	8,6 g (51,6% eiwit)	4,4 g	215 g		Testvoedingen worden goed gewaardeerd door kinderen		Kruidkoek en gehakt voor kinderen vanaf 4 jaar
		Pinda in kruidkoek	8,6 g (51,6% eiwit)	4,4 g	122 g				
		Pinda in gehakt	8,6 g (51,6% eiwit)	4,4 g	107 g				
	Rauwe hazelnoot	Hazelnoot in kruidkoek	12,4 g	1,7 g	120 g		Lagere einddosis voor kleinere kinderen mogelijk		Hazelnoot: aan buitenkant geroosterd, mogelijk minder geschikt voor OAS
Cashewnoot	Cashewnoot in kruidkoek	15 g	2,9 g	120 g	Vrij van meest voorkomende allergenen, behalve tarwe in alle recepten				
Vassilopoulou, 2010	Kabeljauw	Kabeljauw in gekruid kippenvlees	40 g	9,1 g		Gepaarde vergelijking, vrijwilligerspanel	1 van 3 recepten gevalideerd, laag in vet, goed gewaardeerd door panelleden		
Deveney, 2006	Hoogverhit ei	Cake		17 g ei	?	Driehoekstest, 7 volwassenen en 8 kinderen (vrijwilligers)	Recept glutenvrij en melkvrij Recept goed gewaardeerd door kinderen	Lage doses Vetgehalte?	

Literatuur-referentie	Allergeen voedings-middel	Soort recept	Hoeveelheid allergeen (g of ml)	Hoeveelheid allergeen (g eiwit)	Volume testvoeding	Type sensorisch onderzoek/ panel	Voordelen receptuur	Nadelen receptuur
Cochrane, 2012	Hazelnoot Selderij	Chocoladedessert: <i>Cold swelling starch</i> (Ultratex 4), cacaopoeder, poedersuiker, raapzaadolie, emulgator, hazelnootbloem, selderijpoeder	Hazelnoot- bloem 2,04% (bevat 30% eiwit) Selderij- poeder 4,26% (bevat 11,8% eiwit)	Allergeen in lage en hoge dosis; hoge dosis: totale test bevat 1 g	100 ml	Ontwikkeld voor Europrevall Driehoekstest, professioneel (ISO- normering) door Unilever	Uniforme matrix Bereid in professioneel bedrijf (Unilever) Homogeniteit en hoeveelheid allergeen getest met immunoassay	Alleen gevalideerd voor lage doses hazelnoot (3 µg tot 1 g eiwit); voor selderij niet gevalideerd, maar geen herkenning. Voor kinderen vanaf 7 jaar oud
Ronteltap, 2004	Pinda Hazelnoot	Pinda in aardappelpuree Hazelnoot in havermoutpap	26,8 mg pindameel	6,8 mg (27 mg pinda)		Vrijwilligers Gepaarde vergelijking	Pinda gevalideerd	Lage dosis Hazelnoot niet gevalideerd
Winberg, 2013	Melk (°C?) Rauw eiwit Soja (lang houdbaar) Tarwe Kabeljauw	Alle opgelost in Elemental O 28 met smaakmakers	25 ml melk 8 g ei 25 ml sojamelk 9 g tarwe 6 g kabeljauw		0,5-1,0 g/100 ml Totaal volume 300-400 ml	Driehoekstest	Recepten werden door gezonde kinderen goed gewaardeerd Uniforme matrix	Lage doses
Scibilia, 2006*	Tarwe	Harde (durum) en gewone tarwe, citroen, cacao, suiker, gekookt	25 g tarwe				Gevalideerd, driehoekstest met vrijwilligers, geen verdere details	
De Jong,	Lupine	Tarwemeel, tarwebloem, koemelkvrije margarine, rietsuiker, vanille, zout, lupinezaad	6,1 g lupine	2,19 g		Vrijwilligerspanel, gepaarde vergelijking		
Van Odijk, 2006	Pinda	Matrix van havervlokken, cacao, suiker, margarine, mint	1,5 g pinda	0,35 g	10 g	Vrijwilligerspanel, driehoekstest		25% vet
Ballmer-Weber, 2007	Soja	Chocolade reep: chocolate, margarine, zout, pepermint extract, poedersuiker, havervlok-ken, in verum sojabloem	50 g ontvet sojabloem (53% Eiwit) bereid van soja vlokken	26,5 g	154 g	Driehoekstest, vrijwilligers?	Homogeniteit getest met ELISA	

Bijlage 6.2 Commercieel verkrijgbare centraal geproduceerde testvoedingen voor DBPGVP in Nederland

DBPGVP met koemelk voor jonge kinderen

Hero Baby

“Hero Baby kit”: kant-en-klare provocatiekit voor DBPGVP op basis van Hero Baby Allergy Care (caseïnehydrolysaat)

Mead Johnson

“Nutramigen kit”: kant-en-klare provocatiekit voor DBPGVP op basis van Nutramigen (caseïnehydrolysaat)

Nutricia

“Pepti kit”: kant-en-klare provocatiekit voor DBPGVP op basis van Nutrilon Pepti (wei-eiwithydrolysaat)

Nutricia Advanced Medical Nutrition/Danone

“Neocate kit”: kant-en-klare provocatiekit voor DBPGVP op basis van Neocate (vrije aminozuren)

Bovenstaande kits worden tot heden (2015) gratis beschikbaar gesteld door de fabrikanten. De kits bevatten circa 4 gram koemelkeiwit per circa 300 ml testvoeding (referentie: KMA-richtlijn (32)).

DBPGVP voor oudere kinderen en volwassenen

Chef Martin (Marfo Food Group), Lelystad

Kruidkoek (*low-fat muffins*) voor DBPGVP's met kippenei (hoogverhit), hazelnoot, pinda en cashewnoot op basis van gevalideerde en gepubliceerde receptuur (4). De voedingen worden geleverd in eenheden van 4 (200 g) of 6 kruidkoekjes (*low-fat muffins*) (300 g) met ruim voldoende testmateriaal voor 1 provocatiedag.

Testvoeding	Hoeveelheid testvoeding per testdag	Totale hoeveelheid voor doseerschema ¹
Verhit kippenei	300 g, met 16,5 g gepasteuriseerd kippeneipoeder (47,4% eiwit); bevat 7,8 g eiwit uit kippenei	170 g kruidkoek met 4,4 g eiwit uit kippenei, vergelijkbaar met 40 gram kippenei (2/3 ei)
Pinda in kruidkoek	200 g, met 14,2 g ontvet pindameel (51,6% eiwit); bevat circa 7,3 g eiwit uit pinda	121 g kruidkoek met 4,4 g eiwit uit pinda, vergelijkbaar met 22 dubbele pinda's
Hazelnoot in kruidkoek	300 g, met 33,9 g hazelnoot; bevat circa 4,8 g eiwit uit hazelnoot	173 g kruidkoek met 2,7 g eiwit uit hazelnoot, vergelijkbaar met 20 hazelnoten; of 128 g kruidkoek met 2,1 g eiwit uit hazelnoot, vergelijkbaar met 15 hazelnoten
Cashewnoot in kruidkoek	300 g, met 33,9 g cashewnoot; bevat circa 7,2 g eiwit uit cashewnoot	185 g kruidkoek met 24,4 g eiwit uit cashewnoot, vergelijkbaar met 15 dubbele cashewnnoten; of 123 g kruidkoek met 2,9 g eiwit uit cashewnoot, vergelijkbaar met 10 dubbele noten

¹Doseerschema's zijn op bestelling verkrijgbaar in het AMC. Bij door de instelling bereide receptuur wordt het doseerschema gebaseerd op het eindgewicht, zie voorbeeld doseerschema tarwe in gehakt.

Bakkerij Stevens

Bakkerij Stevens in Alphen aan den Rijn produceert koekjes voor DBPGVP's met pinda en hazelnoot, volgens gepubliceerde receptuur uit 2004, echter met lage doses allergeen en hoger vetgehalte (11).

Deze testvoedingen kunnen door ziekenhuizen direct bij de producent worden gekocht.

Bijlage 6.3 Doseerschema's voor DBPGVP met koemelk (32)

DOSEERSHEMA VOOR NUTRAMIGEN-, NUTRILON PEPTI- EN NEOCATEPROVOCATIEKIT

NB: Alleen dit doseerschema gebruiken, niet dat op de provocatiekit!

Dosis 1: 0,1 ml testvoeding (verum bevat \pm 1 mg eiwit uit koemelk)
Tijdsinterval tot volgende dosis 20 minuten

Dosis 2: 0,2 ml testvoeding (verum bevat \pm 3 mg eiwit uit koemelk)
Tijdsinterval tot volgende dosis 20 minuten

Dosis 3: 0,75 ml testvoeding (verum bevat \pm 10 mg eiwit uit koemelk)
Tijdsinterval tot volgende dosis 20 minuten

Dosis 4: 2,25 ml testvoeding (verum bevat \pm 30 mg eiwit uit koemelk)
Tijdsinterval tot volgende dosis 30 minuten

Dosis 5: 7,75 ml testvoeding (verum bevat \pm 100 mg eiwit uit koemelk)
Tijdsinterval tot volgende dosis 30 minuten

Dosis 6: 22,5 ml testvoeding (verum bevat \pm 300 mg eiwit uit koemelk)
Tijdsinterval tot volgende dosis 30 minuten

Dosis 7: 75 ml testvoeding (verum bevat \pm 1000 mg eiwit uit koemelk)
Tijdsinterval tot volgende dosis 30 minuten

Dosis 8: afhankelijk van leeftijd

1-2 maanden: 75 ml; totale dosis 183 ml (2,4 g eiwit)

2-4 maanden: 95 ml; totale dosis 203 ml (2,7 g eiwit)

4-6 maanden: 125 ml; totale dosis 233 ml (3 g eiwit)

vanaf 6 maanden: 192 ml; totale dosis 300 ml (4 g eiwit)

= 192 ml Nutramigen (gehele restant testkit)

= 192 ml Nutrilon Pepti of Neocate (resteert 33 ml in testkit)

Gevolgd door 2 uur observatietijd

DOSEERSHEMA VOOR FRISO ALLERGY CAREPROVOCATIEKIT

NB: Alleen dit doseerschema gebruiken, niet dat op de provocatiekit!

Dosis 1: 0,05 ml testvoeding (verum bevat \pm 1 mg eiwit uit koemelk)
Tijdsinterval tot volgende dosis 20-30 minuten

Dosis 2: 0,2 ml testvoeding (verum bevat \pm 3 mg eiwit uit koemelk)
Tijdsinterval tot volgende dosis 20-30 minuten

Dosis 3: 0,7 ml testvoeding (verum bevat \pm 10 mg eiwit uit koemelk)
Tijdsinterval tot volgende dosis 20-30 minuten

Dosis 4: 2 ml testvoeding (verum bevat \pm 30 mg eiwit uit koemelk)
Tijdsinterval tot volgende dosis 30 minuten

Dosis 5: 7 ml testvoeding (verum bevat \pm 100 mg eiwit uit koemelk)
Tijdsinterval tot volgende dosis 30 minuten

Dosis 6: 21 ml testvoeding (verum bevat \pm 300 mg eiwit uit koemelk)
Tijdsinterval tot volgende dosis 30 minuten

Dosis 7: 71 ml testvoeding (verum bevat \pm 1000 mg eiwit uit koemelk)
Tijdsinterval tot volgende dosis 30 minuten

Dosis 8: afhankelijk van leeftijd

1-2 maanden: 69 ml; totale dosis 171 ml (\pm 2,4 g eiwit) (resteert 179 ml in testkit)

2-4 maanden: 90 ml; totale dosis 192 ml (\pm 2,7 g eiwit) (resteert 158 ml in testkit)

4-6 maanden: 112 ml; totale dosis 214 ml (\pm 3 g eiwit) (resteert 136 ml in testkit)

vanaf 6 maanden: 183 ml; totale dosis 285 ml (\pm 4 g eiwit) (resteert 65 ml in testkit)

Gevolgd door 2 uur observatietijd

**AANVRAAG BEREIDING RECEPT HALFVOLLE MELK IN RIJSTEMELK
VOOR DUBBELBLINDE PLACEBOGECONTROLEERDE PROVOCATIE**

VERUMRECEPT

Aanvrager
Uitvoerende

Naam patiënt
Geboortedatum
Patiëntnummer

Datum provocatie

Richtlijnen voor de bereiding

1. Gebruik schoon materiaal;
2. Weeg de hoeveelheden ingrediënten precies af. Volg de receptuur precies. Laat geen ingrediënten weg, voeg geen extra ingrediënten toe en verander geen hoeveelheden zonder overleg met de aanvrager van de provocatie;
3. Laat een andere persoon die niet bij de provocatie is betrokken, controleren of u de juiste ingrediënten hebt klaar gezet en de juiste hoeveelheden hebt afgemeten;
4. Vermeld op de fles:
 - De naam van de patiënt (geen gegevens over de provocatie vermelden);
 - De geboortedatum van de patiënt.

Controle op de bereiding

	<u>Bereider</u>	<u>Controlerende persoon</u>
1. Juiste recept	0 ja	0 ja
2. Alle benodigde ingrediënten aanwezig	0 ja	0 ja
3. Juiste hoeveelheden afgewogen	0 ja	0 ja
4. Naam en geboortedatum patiënt op de fles	0 ja	0 ja

Verumrecept

260 ml rijstemelk (calciumverrijkt)
100 ml halfvolle gepasteuriseerde melk
40 ml limonadesiroop
12 g Bambix Rijstbloem (blauw)

Rijstemelk en melk mengen, enigszins verwarmen en licht binden met Bambix.
Pas daarna de limonadesiroop toevoegen om schiften te voorkomen.

**AANVRAAG BEREIDING RECEPT HALFVOLLE MELK IN RIJSTEMELK
VOOR DUBBELBLINDE PLACEBOGECONTROLEERDE PROVOCATIE**

PLACEBORECEPT

Aanvrager

Uitvoerende

Naam patiënt

Geboortedatum

Patiëntnummer

Datum provocatie

Richtlijnen voor de bereiding

1. gebruik schoon materiaal;
2. Weeg de hoeveelheden van de ingrediënten precies af. Volg de receptuur precies. Laat geen ingrediënten weg, voeg geen extra ingrediënten toe en verander geen hoeveelheden zonder overleg met de aanvrager van de provocatie;
3. Laat een andere persoon die niet bij de provocatie is betrokken, controleren of u de juiste ingrediënten hebt klaar gezet en de juiste hoeveelheden hebt afgemeten.
4. Vermeld op de fles:
 - De naam van de patiënt (geen gegevens over de provocatie vermelden);
 - De geboortedatum van de patiënt.

Controle op de bereiding

	<u>Bereider</u>	<u>Controlerende persoon</u>
1. Juiste recept	0 ja	0 ja
2. Alle benodigde ingrediënten aanwezig	0 ja	0 ja
3. Juiste hoeveelheden afgewogen	0 ja	0 ja
4. Naam en geboortedatum patiënt op de fles	0 ja	0 ja

Placeborecept

360 ml rijstemelk (calcium verrijkt)

6 g koemelkvrije margarine

40 ml limonadesiroop

12 g Bambix Rijstbloem (blauw)

Rijstemelk enigszins verwarmen, margarine erdoor mengen en licht binden met Bambix.

Pas daarna de limonadesiroop toevoegen om schiften te voorkomen.

DOSEERSHEMA VOOR DBPGVP MET MELK IN RIJSTEMELK

Uitvoerende

Naam patiënt

Geboortedatum

Data provocatie en

Doseerschema

Dosis 1: 0,1 ml testvoeding (verum bevat \pm 1 mg eiwit uit koemelk)
Tijdsinterval tot volgende dosis 20-30 minuten

Dosis 2: 0,3 ml testvoeding (verum bevat \pm 3 mg eiwit uit koemelk)
Tijdsinterval tot volgende dosis 20-30minuten

Dosis 3: 1 ml testvoeding (verum bevat \pm 10 mg eiwit uit koemelk)
Tijdsinterval tot volgende dosis 20-30 minuten

Dosis 4: 3 ml testvoeding (verum bevat \pm 30 mg eiwit uit koemelk)
Tijdsinterval tot volgende dosis 30 minuten

Dosis 5: 10 ml testvoeding (verum bevat \pm 100 mg eiwit uit koemelk)
Tijdsinterval tot volgende dosis 30 minuten

Dosis 6: 30 ml testvoeding (verum bevat \pm 300 mg eiwit uit koemelk)
Tijdsinterval tot volgende dosis 30 minuten

Dosis 7: 100 ml testvoeding (verum bevat \pm 1000 mg eiwit uit koemelk)
Tijdsinterval tot volgende dosis 30 minuten

Dosis 8: 259,6 ml voeding (verum bevat \pm 2556 mg eiwit uit koemelk)

Gevolgd door 2 uur observatietijd

Totaal 404 ml voeding met \pm 4 g eiwit uit koemelk

Bijlage 6.4 Receptuur voor tarwe in gehakt (11)

AANVRAAG BEREIDING RECEPT VOOR TARWE IN GEHAKT VOOR DBPGVP

VERUMRECEPT

Aanvrager

Uitvoerende

Naam patiënt

Geboortedatum

Patiëntnummer

Datum provocatie

Richtlijnen voor de bereiding

1. Gebruik schoon materiaal;
2. Weeg de hoeveelheden van de ingrediënten precies af. Volg de receptuur precies. Laat geen ingrediënten weg, voeg geen extra ingrediënten toe en verander geen hoeveelheden zonder overleg met de aanvrager van de provocatie;
3. Laat een andere persoon die niet bij de provocatie is betrokken, controleren of u de juiste ingrediënten hebt klaar gezet en de juiste hoeveelheden hebt afgemeten;
4. Vermeld op de fles:
 - De naam van de patiënt (geen gegevens over de provocatie vermelden);
 - De geboortedatum van de patiënt.

Controle op de bereiding

	<u>Bereider</u>	<u>Controlerende persoon</u>
1. Juiste recept	0 ja	0 ja
2. Alle benodigde ingrediënten aanwezig	0 ja	0 ja
3. Juiste hoeveelheden afgewogen	0 ja	0 ja
4. Naam en geboortedatum patiënt op de fles	0 ja	0 ja

Verumrecept

150 g zeer mager rundergehakt
40 ml rijstemelk (Rice Dream, calciumverrijkt)
14 g volkorentarwemeel
30 g tarwebloem
0,7 g zout (snufje)
0,7 g peper (snufje)
20 g koemelkvrije plantenmargarine om in te bakken
Eventueel: 1 bakje appelmoes: apart meegeven

Bereiding

Ingrediënten mengen, goed door elkaar kneden. Gehaktballetjes maken of rul bakken in antiaanbakpan, tot de gehaktballetjes net gaar zijn of het gehakt mooi bruin is.

NB: Dit is een lastig te bereiden recept, het mengsel brandt snel aan en het duurt door de grote hoeveelheid bloem en meel vrij lang voordat het gehakt mooi bruin is.

AANVRAAG BEREIDING RECEPT VOOR TARWE IN GEHAKT VOOR DBPGVP

PLACEBORECEPT

Aanvrager

Uitvoerende

Naam patiënt

Geboortedatum

Patiëntnummer

Datum provocatie

Richtlijnen voor de bereiding

1. Gebruik schoon materiaal;
2. Weeg de hoeveelheden van de ingrediënten precies af. Volg de receptuur precies. Laat geen ingrediënten weg, voeg geen extra ingrediënten toe en verander geen hoeveelheden zonder overleg met de aanvrager van de provocatie;
3. Laat een andere persoon die niet bij de provocatie is betrokken, controleren of u de juiste ingrediënten hebt klaar gezet en de juiste hoeveelheden hebt afgemeten;
4. Vermeld op de fles:
 - De naam van de patiënt (geen gegevens over de provocatie vermelden);
 - De geboortedatum van de patiënt.

Controle op de bereiding

	<u>Bereider</u>	<u>Controlerende persoon</u>
1. Juiste recept	0 ja	0 ja
2. Alle benodigde ingrediënten aanwezig	0 ja	0 ja
3. Juiste hoeveelheden afgewogen	0 ja	0 ja
4. Naam en geboortedatum patiënt op de fles	0 ja	0 ja

Placeborecept

150 g zeer mager rundergehakt
60 ml rijstemelk (Rice Dream, calciumverrijkt)
14 g boekweitmeel
30 g rijstemeel (Joannusmolen, reform)
0,7 g zout (snufje)
0,7g peper (snufje)
20 g koemelkvrije plantenmargarine om in te bakken
Eventueel: 1 bakje appelmoes: apart meegeven

Bereiding

Ingrediënten mengen, goed door elkaar kneden. Gehaktballetjes maken of rul bakken in anti-aanbakpan, tot de gehaktballetjes net gaar zijn of het gehakt mooi bruin is.

NB: Dit is een lastig te bereiden recept, het mengsel brandt snel aan en het duurt door de grote hoeveelheid meel vrij lang voordat het gehakt mooi bruin is.

DOSEERSHEMA VOOR DBPGVP MET TARWE IN GEHAKT

Uitvoerende

Naam patiënt

Geboortedatum

Data provocatie en

Doseerschema

Omdat het vochtverlies per recept verschillend kan zijn, moet de hoeveelheid testvoeding als volgt worden berekend:

Dosis 1: (totale gewicht testvoeding / 5155) x 1 (verum bevat ± 1 mg eiwit uit tarwe)
Tijdsinterval tot volgende dosis 20-30 minuten

Dosis 2: (totale gewicht testvoeding / 5155) x 3 (verum bevat ± 3 mg eiwit uit tarwe)
Tijdsinterval tot volgende dosis 20-30 minuten

Dosis 3: (totale gewicht testvoeding / 5155) x 10 (verum bevat ± 10 mg eiwit uit tarwe)
Tijdsinterval tot volgende dosis 20-30 minuten

Dosis 4: (totale gewicht testvoeding / 5155) x 30 (verum bevat ± 30 mg eiwit uit tarwe)
Tijdsinterval tot volgende dosis 30 minuten

Dosis 5: (totale gewicht testvoeding / 5155) x 100 (verum bevat ± 100 mg eiwit uit tarwe)
Tijdsinterval tot volgende dosis 30 minuten

Dosis 6: totale gewicht testvoeding / 5155) x 300 (verum bevat ± 300 mg eiwit uit tarwe)
Tijdsinterval tot volgende dosis 30 minuten

Dosis 7: totale gewicht testvoeding / 5155) x 1000 (verum bevat ± 1000 mg eiwit uit tarwe)
Tijdsinterval tot volgende dosis 30 minuten

Dosis 8: totale gewicht testvoeding / 5155) x 3000 (verum bevat ± 2556 mg eiwit uit tarwe)

Gevolgd door 2 uur observatietijd

Totaal circa 255 g testvoeding met 5,155 g eiwit uit tarwe

Bijlage 6.5 Receptuur voor sojamelk in halfvolle melk (11)

AANVRAAG BEREIDING RECEPT VOOR SOJAMELK IN HALVOLLE MELK VOOR DBPGVP

VERUMRECEPT

Aanvrager

Uitvoerende

Naam patiënt

Geboortedatum

Patiëntnummer

Datum provocatie

Richtlijnen voor de bereiding

1. Gebruik schoon materiaal;
2. Weeg de hoeveelheden van de ingrediënten precies af. Volg de receptuur precies. Laat geen ingrediënten weg, voeg geen extra ingrediënten toe en verander geen hoeveelheden zonder overleg met de aanvrager van de provocatie;
3. Laat een andere persoon die niet bij de provocatie is betrokken, controleren of u de juiste ingrediënten hebt klaar gezet en de juiste hoeveelheden hebt afgemeten;
4. Vermeld op de fles:
 - De naam van de patiënt (geen gegevens over de provocatie vermelden);
 - De geboortedatum van de patiënt.

Controle op de bereiding

	<u>Bereider</u>	<u>Controlerende persoon</u>
1. Juiste recept	0 ja	0 ja
2. Alle benodigde ingrediënten aanwezig	0 ja	0 ja
3. Juiste hoeveelheden afgewogen	0 ja	0 ja
4. Naam en geboortedatum patiënt op de fles	0 ja	0 ja

Verumrecept

435 ml halfvolle gepasteuriseerde_melk
150 ml sojamelk (calciumverrijkt, lang houdbaar)
60 ml ongeslagen slagroom (35% vet)
45 ml limonadesiroop

Alle ingrediënten mengen en goed doorroeren, ook vlak voor gebruik.

AANVRAAG BEREIDING RECEPT VOOR SOJAMELK IN HALVOLLE MELK VOOR DBPGVP

PLACEBORECEPT

Aanvrager

Uitvoerende

Naam patiënt

Geboortedatum

Patiëntnummer

Datum provocatie

Richtlijnen voor de bereiding

1. Gebruik schoon materiaal;
2. Weeg de hoeveelheden van de ingrediënten precies af. Volg de receptuur precies. Laat geen ingrediënten weg, voeg geen extra ingrediënten toe en verander geen hoeveelheden zonder overleg met de aanvrager van de provocatie;
3. Laat een andere persoon die niet bij de provocatie is betrokken, controleren of u de juiste ingrediënten hebt klaar gezet en de juiste hoeveelheden hebt afgemeten;
4. Vermeld op de fles:
 - De naam van de patiënt (geen gegevens over de provocatie vermelden);
 - De geboortedatum van de patiënt.

Controle op de bereiding

	<u>Bereider</u>	<u>Controlerende persoon</u>
1. Juiste recept	0 ja	0 ja
2. Alle benodigde ingrediënten aanwezig	0 ja	0 ja
3. Juiste hoeveelheden afgewogen	0 ja	0 ja
4. Naam en geboortedatum patiënt op de fles	0 ja	0 ja

Placeborecept

555 ml halfvolle gepasteuriseerde melk

90 ml ongeslagen slagroom (35% vet)

45 ml limonadesiroop

Alle ingrediënten mengen en goed doorroeren, ook vlak voor gebruik.

DOSEERSHEMA VOOR DBPGVP MET SOJAMELK IN HALFVOLLE MELK

Uitvoerende

Naam patiënt

Geboortedatum

Data provocatie en

Doseerschema

Dosis 1: 0,139 ml testvoeding (verum bevat \pm 1 mg eiwit uit sojamelk)

Tijdsinterval tot volgende dosis 20-30 minuten

Dosis 2: 0,418 ml testvoeding (verum bevat \pm 3 mg eiwit uit sojamelk)

Tijdsinterval tot volgende dosis 20-30 minuten

Dosis 3: 1,394 ml testvoeding (verum bevat \pm 10 mg eiwit uit sojamelk)

Tijdsinterval tot volgende dosis 20-30 minuten

Dosis 4: 4,182 ml testvoeding (verum bevat \pm 30 mg eiwit uit sojamelk)

Tijdsinterval tot volgende dosis 30 minuten

Dosis 5: 13,939 ml testvoeding (verum bevat \pm 100 mg eiwit uit sojamelk)

Tijdsinterval tot volgende dosis 30 minuten

Dosis 6: 41,818 ml testvoeding (verum bevat \pm 300 mg eiwit uit sojamelk)

Tijdsinterval tot volgende dosis 30 minuten

Dosis 7: 139,394 ml testvoeding (verum bevat \pm 1000 mg eiwit uit sojamelk)

Tijdsinterval 30 tot volgende dosis minuten

Dosis 8: 418,182 ml voeding (verum bevat \pm 2556 mg eiwit uit sojamelk)

Gevolgd door 2 uur observatietijd

Totaal: 620 ml voeding met \pm 4,4 g eiwit uit sojamelk

Hoofdstuk 7. Het optimale provocatieschema

Vragen

- Wat is het optimale dosisaantal en de optimale dosisopbouw?
- Wat is de optimale hoogste dosis van een provocatie?
- Wat is het optimale tijdsinterval tussen twee opeenvolgende dosisstappen?

7.1 Achtergrond

Op dit moment worden in verschillende ziekenhuizen op historische gronden verschillende provocatieschema's gebruikt. Mede hierdoor zijn de provocaties (inter)nationaal niet goed vergelijkbaar en vaak suboptimaal. Het type schema's dat hier besproken wordt, is ontworpen met als doel onderzoek te doen naar acute allergische reacties. Deze schema's zijn minder geschikt om de relatie tussen inname van voeding en geïsoleerd eczeem te onderzoeken of om een relatie aan te tonen tussen inname en klachten die meer dan 2 uur na inname optreden. Ze kunnen wel gebruikt worden als de observatietijd verlengd wordt tot liefst 24 uur. Wanneer in zeldzame gevallen de verdenking bestaat dat eczeem door een voedingsmiddel wordt veroorzaakt zonder dat er acute reacties ontstaan, dan wordt geadviseerd een ander provocatieschema te gebruiken, waarbij het allergeen gedurende enkele dagen placebogecontroleerd wordt gegeten. De schema's zijn ook niet geschikt om vast te stellen wat de laagste dosis is van een allergeen waarop de patiënt nog reageert. Voor het vaststellen van deze zogenaamde *lowest observed adverse effect levels* (LOAEL) zijn andere schema's nodig.

Eisen gesteld aan provocatie

Het optimale voedselprovocatieschema voldoet aan een aantal eisen:

1. De provocatie is uitvoerbaar in een dagdeel;
2. De kans op anafylaxie tijdens een provocatie is zo klein mogelijk en de kans op anafylactische shock of overlijden is afwezig;
3. Er is geen risico op acuut ernstig reageren op introductie na een negatieve provocatie.

Ad 1: Een kort schema telt minder stappen en kortere tijdsintervallen. Een kort schema maakt dat de provocatie nog uitvoerbaar is in een dagdeel. Zo blijft er nog voldoende tijd over voor observatie, zodat de patiënt ook na een reactie zonder klachten naar huis kan gaan, en kan opname voor observatie vermeden worden vermeden.

Ad 2: een anafylactische reactie leidt tot langere opname op een afdeling en bij shock tot een opname op de IC, wat een sterk negatieve invloed heeft op de kwaliteit van leven van de patiënt. Een provocatieschema waarbij frequent ernstige allergische reacties optreden, is als diagnostische test dan ook niet acceptabel, zelfs al is deze provocatie de meest betrouwbare test voor het aantonen van voedselallergie.

Ad 3: Na een negatief verlopen provocatie instrueert de arts de patiënt om het voedingsmiddel te (her)introduceren. Het is dan niet acceptabel dat de patiënt thuis alsnog kans loopt op een acute ernstige reactie. Een milde of late reactie thuis is na een negatieve provocatie misschien niet altijd te vermijden; er bestaat altijd een kans op een fout-negatieve test. Oorzaken van een fout-negatieve test zijn:

- Het ontbreken van noodzakelijke cofactoren tijdens de provocatie, zoals infectie, inspanning, alcohol, NSAID-gebruik (1). Bij voedselafhankelijke inspannings-geïnduceerde anafylaxie (food-dependent exercise-induced anaphylaxis, FDEIA) is inspanning een noodzakelijke factor. Bij verdenking op FEDAI moet de voedselinname dan ook altijd worden gevolgd door inspanning (2). Dit valt buiten het bestek van dit hoofdstuk;
- De progressieve dosering tijdens de provocatie kan mogelijk tijdelijke tolerantie veroorzaken (3);
- Bij een DBPGVP kan door verwerking in een matrix (4) en bewerkingsprocessen als verhitten (5) maken dat het allergeen deels of volledig zijn allergeniciteit verliest, wat een schijnbaar negatieve uitkomst veroorzaakt. Wanneer bij de DBPGVP gevalideerde recepten worden gebruikt, dan is vastgesteld dat de invloed van matrix en verwerking minimaal is (6) en mag men ervan uitgaan dat er bij het geadviseerde beleid (zie hoofdstuk 5) geen kans is op een acute ernstige reactie.

Optimaal provocatieschema

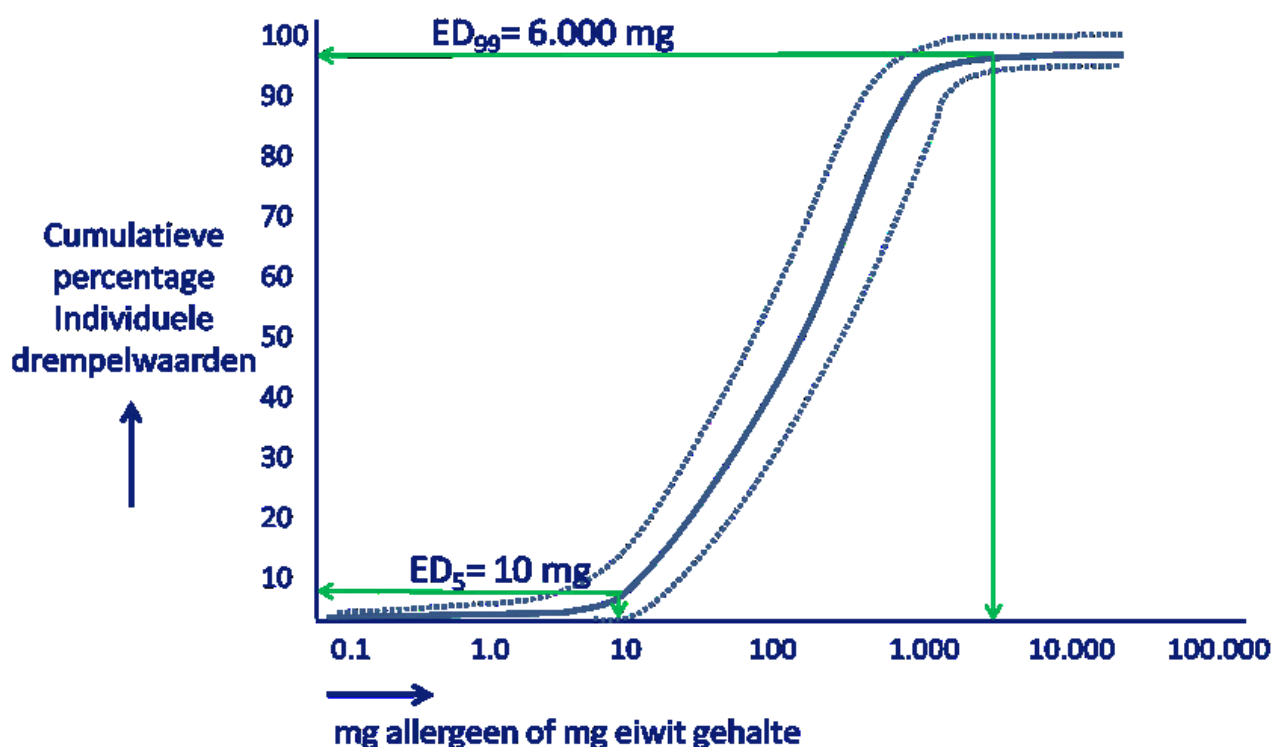
De eis dat een provocatie zo kort mogelijk moet duren, zonder dat te korte tijdsintervallen ertoe leiden dat er eigenlijk sprake is van de inname van één cumulatieve dosis, en de eis dat de kans op anafylaxie tijdens provocatie zo klein mogelijk moet zijn, zijn tegenstrijdig. Elk schema is dan ook een compromis, gebaseerd op de optimale balans tussen veiligheid en uitvoerbaarheid.

Het schema waarbij de balans tussen uitvoerbaarheid en veiligheid optimaal is, voldoet aan de volgende theoretische eisen wat betreft laagste dosis, dosisinterval, hoogste dosis en tijdsinterval (zie ook figuur 7.1):

- Op theoretische gronden valt te verwachten dat als het relatieve dosisverschil tussen twee achtereenvolgende stappen groter wordt, de kans op een heftiger reactie ook groter wordt. Een allergische patiënt die op de ene dosis nog net niet reageert en op de volgende wel is dan immers blootgesteld aan een veel hogere dosis dan nodig is om een allergie aan te tonen. Om dan de kans op anafylaxie tijdens provocatie zo klein mogelijk te maken, mag het relatieve verschil tussen twee opeenvolgende dosistappen niet te groot zijn. Omdat in de praktijk het dosisverschil tussen de laagste en hoogste dosis waarop iemand nog kan reageren, echter erg groot blijkt, is het aantal dosisstappen bij verdubbeling van elke dosis zo groot, dat een provocatie niet meer in een werkdag gedaan kan worden. In de praktijk worden schema's gebruikt waarbij de dosisopbouw sneller plaatsvindt. Om na te kunnen gaan of deze schema's in theorie veilig kunnen zijn, kan gekeken worden naar het extra percentage patiënten wat tussen opeenvolgende dosisstappen reageert. Als het extra percentage wat reageert tussen opeenvolgende dosisstappen vergelijkbaar is en niet al te hoog dan kan daar uit afgeleid worden dat patiënten niet onnodig aan een te hoge doses worden blootgesteld;
- De laagste dosis moet net onder of in ieder geval in de buurt van de laagste dosis liggen waarop een patiënt nog net met objectieve klachten kan reageren. Als het percentage patiënten dat al op de eerste dosis reageert, hoog is, dan is de kans op een anafylactische reactie op deze eerste stap theoretisch ook verhoogd;
- De hoogste dosis is gelijk aan de portie die men in het dagelijkse leven ook in een keer inneemt (leeftijdadequate portie). Het percentage wat op deze hoogste dosis reageert, moet zo laag mogelijk zijn: naarmate dat percentage hoger wordt, wordt het risico ook groter dat er allergische patiënten zijn die niet reageren tijdens de provocatie omdat de laatste dosisstap voor hen te laag is (aantal fout negatieven);
- De dosisintervallen zijn lang genoeg om een type I-allergische reactie te detecteren, maar niet zo kort dat er feitelijk sprake is van een cumulatieve dosis.

Als men al de hierboven genoemde voorwaarden toepast op een schema met 8 stappen, dan zou het optimale schema er zo uit kunnen zien: tussen 2 opeenvolgende stappen reageert steeds ongeveer 14% van de allergische patiënten en na de laatste stap nog 2%. Daarmee zou de respons 100% zijn.

In dit hoofdstuk wordt aan de hand van de beschikbare literatuur nagegaan of de schema's die nu het meest gebruikt worden, voldoen aan het optimale schema.



Figuur 7.1. Cumulatieve verdeling (%) van de drempelwaarden (eliciting doses, ED) van allergenen met 95%-betrouwbaarheidsinterval. Als men de dosis uitdrukt in mg eiwit per 100 g allergeen en die van melk in ml, vallen de curves van de allergenen melk, ei, pinda en hazelnoot samen.

7.2 Methode

Wat is het optimale aantal stappen en wat is de optimale dosisverdeling over deze stappen?

Van een aantal allergenen is onderzocht wat de laagste dosis is waarop een patiënt nog kan reageren, het LOAEL. Deze waarde is van belang voor labeling, maar niet zozeer voor provocatie. Het is geen probleem dat op de eerste stap al patiënten reageren, als dit percentage maar niet te groot wordt; als te veel patiënten reageren op de eerste stap, kan de kans op een ernstige reactie daarbij toenemen. De literatuur waarin LOAEL's zijn bepaald, wordt hier dan ook niet besproken.

Er bestaan geen studies waarin verschillende schema's prospectief zijn vergeleken wat betreft veiligheid en betrouwbaarheid. Als alternatief is daarom gezocht naar studies waarin de toegepaste provocatieschema's bij een groot aantal patiënten retrospectief werden geanalyseerd. Meer specifiek is gekeken naar studies waarin een dosisresponscurve is gepubliceerd. Uit de dosisresponscurve kan worden opgemaakt wat het percentage patiënten is dat op de laagste dosisstap en op de vervolgdoses reageert. Daarbij is ook gekeken naar hoe frequent er tijdens provocaties met deze schema's ernstige reacties zijn opgetreden.

Hoe hoog moet de hoogste dosis minimaal zijn?

Een provocatie is pas acceptabel als een patiënt na een negatieve uitkomst niet acuut ernstig reageert. Een belangrijke oorzaak van fout-negatieve uitkomsten is een te lage dosis in de laatste stap. Omdat niet bekend is wat de hoogste dosis is waarop een patiënt nog kan reageren, is ook niet bekend hoe hoog deze dosis zou moeten zijn. Als de laatste dosisstap gelijk is aan een leeftijdadequate portie, kan men ervan uitgaan dat de laatste dosis afdoende is. Het lukt echter niet altijd een dergelijke grote hoeveelheid allergeen voor een DBPGVP te maskeren in een portie die nog gemakkelijk door een patiënt in één stap kan worden gegeten, en nog veel minder als de patiënt een kind is.

Zelfs als geëindigd wordt met een dagelijkse hoeveelheid, is er vanwege de genoemde redenen echter nog een kans op fout-negatieve uitkomsten. Het is niet te achterhalen wat de oorzaak is van fout-negatieve

uitkomst in gepubliceerde studies; alleen als de laatste doses te laag lijkt, kan men vermoeden dat dat de belangrijkste oorzaak is. Milde allergische klachten thuis tijdens introductie zijn waarschijnlijk dan ook nooit helemaal te vermijden.

Gezocht is naar studies waarin gekeken is naar de kans op reageren na een negatieve uitkomst van de provocatie en naar de laatste dosisstap.

Wat is het optimale tijdsinterval tussen 2 opeenvolgende dosisstappen?

Bijna alle gebruikte voedselprovocatieschema's gaan uit van een tijdsinterval van 20 tot 30 minuten tussen twee opeenvolgende stappen, hoewel in de praktijk blijkt dat patiënten nog tot wel 2 uur na inname kunnen reageren. Er bestaat dan ook de kans dat bij gebruik van tijdsintervallen van een halfuur de gevonden drempelwaarden te hoog zijn, omdat de volgende dosis al gegeven is voordat de patiënt op de vorige dosis heeft kunnen reageren. De patiënt heeft dan op de cumulatieve dosis gereageerd.

Gezocht is naar studies waarin is gekeken naar de invloed van het tijdsinterval tussen inname en optreden van klachten op de mediane drempeldosis waarbij de provocatie tot klachten leidde.

Er is voor gekozen om, uitgaande van de artikelen die de werkgroep al bezit, in de referenties bij de artikelen (*snowballing*) te zoeken naar artikelen die gemist werden. Hetzelfde is gedaan met de referenties bij de richtlijnen. Verder is gezocht in relevante databases (Cochrane Library, Medline, Embase) en zijn uit de archieven van de werkgroep leden artikelen geselecteerd die aan de inclusiecriteria voldeden. Selectiecriteria waren de doelgroep en het onderwerp van de uitgangsvraag. Ook is gekeken of er al richtlijnen beschikbaar waren via www.guideline.gov/, www.nice.org.uk/, www.cbo.nl/thema/richtlijnen/, SUM search: <http://sumsearch.uthscsa.edu/> en www.sign.ac.uk/. Er werden uiteindelijk 7 studies geïnccludeerd (waarvan 1 studie voor twee subvragen kon worden gebruikt).

7.3 Bespreking wetenschappelijke literatuur

1. Wat is het optimale aantal stappen en wat is de optimale dosisverdeling over deze stappen?

Er werden 2 studies gevonden waarin van een aantal veelvoorkomende allergenen, waarmee een groot aantal DBPGVP's zijn uitgevoerd, de dosisresponscurve werd getoond.

In de studie van Blom, gepubliceerd in 2013 (7), werden 135 DBPGVP's met pinda, 93 met koemelk, 53 met kippenei, 28 met hazelnoot, 10 met soja en 31 met walnoot geanalyseerd. Alle patiënten waren tussen 2 en 18 jaar oud. Voor deze 7 allergenen werden de doses bepaald waarbij 5% van de patiënten met objectieve en subjectieve klachten reageerde. Het aantal patiënten dat per dosisstap reageert, werd per allergeen weergegeven in een tabel. Met uitzondering van soja en walnoot, waarbij het aantal provocaties te laag was, werden de dosis-responscurves bepaald. In de studie van Eller (8) werden de data geanalyseerd van 405 provocaties met hazelnoot, melk, pinda en ei die eindigden met objectieve klachten. 48% van de patiënten was jonger dan 4 jaar, 90% jonger dan 15 jaar. Per allergeen werden de doses waarbij 5 en 10% van de patiënten reageerden, weergegeven in een tabel. Ook werden dosis-responscurves bepaald.

Zowel de studie van Blom (7) als van Eller (8) was bedoeld om de laagste drempelwaarden voor een aantal allergenen te bepalen. Omdat in beide studies cumulatieve dosis-responscurves zijn weergegeven, zijn ze geschikt om de hier gestelde vraag te beantwoorden.

Ballmer-Weber (9) analyseerde de in het kader van Europrevall verrichte DBPGVP's en bepaalde de doses waarop 10% van de allergische populatie reageerde (ED_{10}) op pinda, hazelnoot, selderij, vis en garnaal.

2. Hoeveel moet de hoogste dosis minimaal zijn?

Er zijn 3 studies gevonden waarin nagegaan is wat de kans is op een fout-negatieve uitkomst.

In de studie van Caffarelli (10) ondergingen 242 kinderen 370 DBPGVP's of OVP's. Nagegaan is hoeveel kinderen na een negatieve uitkomst van de provocatie tijdens (her)introductie reageerden.

In een op het EAACI-congres in 2012 gepresenteerde poster (11) werd het aantal fout-negatieve uitkomsten van DBPGVP's getoond, waarbij was gezocht naar risicofactoren voor een fout-negatieve uitkomst tijdens introductie. Kinderen met een fout-negatieve uitkomst werden vergeleken met kinderen met een echt negatieve uitkomst (introductie thuis zonder klachten).

In de studie van Niggemann (5) werd bij 490 negatieve provocaties, waarvan 151 DBPGVP's met melk (n = 109), ei (n = 166), tarwe (n = 35), soja (n = 20) en hazelnoot (n = 57) nagegaan hoe vaak er een reactie optrad als de dag na de provocatie een cumulatieve dosis (doses 1 tot en met 7 bij elkaar opgeteld) werd gegeven. Alle kinderen hadden eczeem en waren gesensibiliseerd voor het betreffende allergeen. De doses die in de laatste provocatiestap waren gegeven, waren voor koemelk 100 ml (4,8 g eiwit), voor kippenei 38 g (4,9 g eiwit), voor pinda 12 g (3,1 g eiwit), voor hazelnoot 25 g (3 g eiwit), voor tarwe 3,5 g (2,9 g eiwit), voor soja 100 ml (4,2 g eiwit).

In een vijftal studies (3, 12-15) werd gekeken naar oorzaken van falen van introductie na een negatieve provocatie. Een van de oorzaken is reacties tijdens de introductie. Omdat de vermelde percentages patiënten die klachten kregen tijdens introductie verkregen zijn met enquêtes of interviews achteraf en er veel andere oorzaken kunnen zijn waarom voedsel na een negatieve test niet werd geïntroduceerd, zijn deze uitkomsten niet representatief voor het werkelijke aantal fout-negatieve uitkomsten.

3. Wat is het optimale tijdsinterval tussen 2 opeenvolgende dosisstappen?

Er werden 2 studies gevonden waarbij gekeken werd of een door de patiënt gerapporteerd langer tijdsinterval tussen inname en optreden van klachten of een langer tijdsinterval tussen twee dosisstappen tijdens de provocatie van invloed kon zijn op de drempel waarbij de patiënt reageerde.

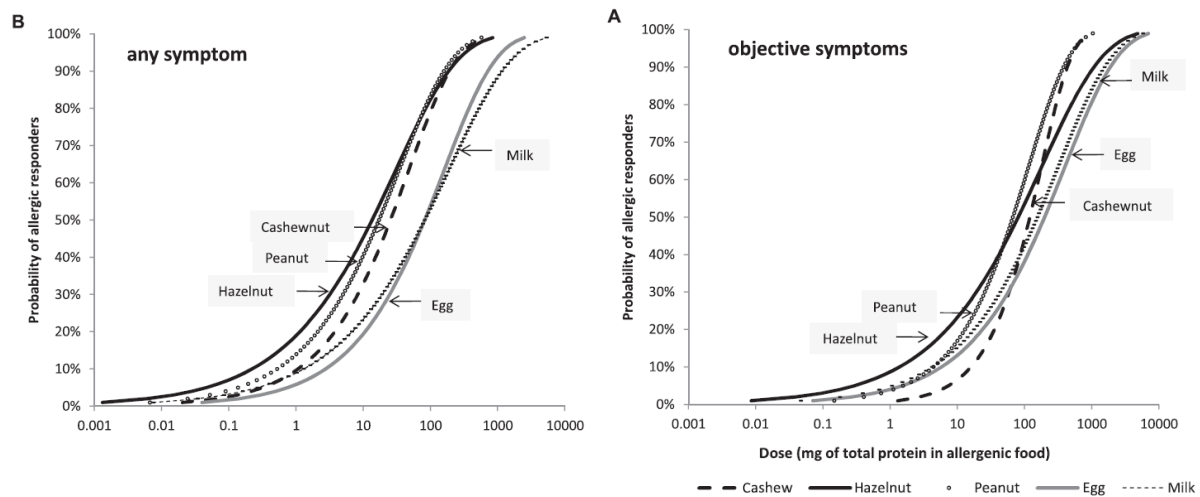
In de studie van Pettersson (16) werden alle 232 patiënten tussen 0,7 en 17,8 jaar (mediaan 5,8 jaar) die tussen 2002 en 2011 in het UMCG positief verlopen provocaties hadden ondergaan met melk (27,2%), ei (11,6%), pinda (34,1%), cashewnoot (17,2%) of hazelnoot (9,9%), verdeeld in twee groepen op basis van de snelheid waarmee de patiënt klachten kreeg. 195 patiënten reageerden binnen 30 minuten, 37 na meer dan 30 minuten. De uitlokkende doses (ED) en cumulatieve doses (CD) van de 2 groepen werden vergeleken met de ernst waarmee ze reageerden tijdens de provocatie. Verwacht werd dat patiënten die na meer dan 30 minuten reageerden, dat deden op de cumulatieve dosis, en ook ernstiger klachten hadden dan patiënten die binnen 30 minuten reageerden.

In de studie van Blumchen (17) tenslotte werden bij 63 patiënten drempelwaarden voor pinda bepaald met provocaties met tijdsintervallen van 2 uur. Dit werd gedaan om meer aan te sluiten bij de praktijk, waarin klachten vaak pas na 30 minuten optreden. De provocatie duurde in totaal 14 uur, verdeeld over 2 dagen.

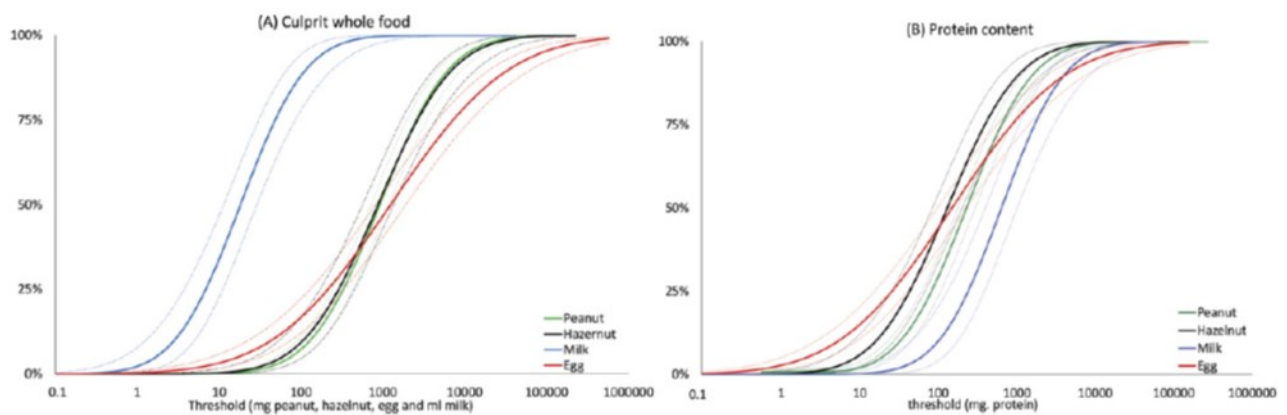
Resultaten

1. Wat zijn optimale dosisintervallen en wat is het optimale aantal stappen?

In de Europevallstudie van Ballmer-Weber (9) werden de volgende ED₁₀ gevonden: pinda 2,8 mg eiwit, hazelnoot 8,5 mg eiwit, selderij 1,6 mg eiwit, vis 27,3 mg eiwit, garnaal 2504 mg eiwit. Hieronder zijn de dosis respons curves weer gegeven van de studies van Blom (7) (figuur 7.2) en Eller (8) (figuur 7.3). In de studie van Blom is gebruik gemaakt van recepten die voor een deel ook in Nederland gebruikt worden, met relatief lage einddosis. In deze studie is ook nog gekeken naar de invloed van verschillende stopcriteria – stoppen bij subjectieve (figuur 7.2A) of objectieve klachten (figuur 7.2B) – op de cumulatieve percentages. In figuur 7.3 wordt op de x-as de hoeveelheid voeding in mg eiwit van het voedingsmiddel weergegeven.



Figuur 7.2. Waarschijnlijkheidsverdeling van drempelwaarden voor pinda, hazelnoot, cashewnoot, koemelk en kippenei uitgedrukt in mg eiwit van het allergeen. Drempelwaarden zijn weergegeven voor stoppen bij subjectieve klachten (A) en bij objectieve klachten (B).



Figuur 7.3. Cumulatieve verdeling van objectieve drempelwaarden van pinda, hazelnoot, ei en melk, met 95%-betrouwbaarheidsinterval. Drempelwaarden zijn uitgedrukt in mg voeding (A) en in mg eiwitgehalte per allergeen (B).

Uit de studies kan het volgende worden opgemaakt:

- Het percentage patiënten dat na elke volgende dosisstap reageert, is tussen de verschillende dosisstappen redelijk vergelijkbaar;
- De dosis waarop 5% van de patiënten reageert (ED5) ligt redelijk in de buurt van de eerste dosis. In de studie van Eller (8) bleek de ED5 van melk met 19% duidelijk te hoog. Daarop is de 1e dosisstap (aanvankelijk 5 ml koemelk) verlaagd;
- Bij Blom (7) had geen enkele patiënt een anafylactische reactie. Bij Eller (8) hadden enkelen een graad 4-reactie; geen van de patiënten had een graad 5-reactie volgens Sampson (18) (zie bijlage 8.1);
- De ED100 is een berekend getal. De hoogste dosis waarop een patiënt nog kan reageren, is voor geen enkel allergeen bekend;
- Als men de dosisstappen uitdrukt in hoeveelheid allergeen eiwit, blijken de cumulatieve dosis-responscurves voor de verschillende allergenen over elkaar te liggen (zie figuur 7.3B). Dit maakt het mogelijk om voor alle allergenen voor elke stap een eiwit equivalente dosis te formuleren waarbij het extra percentage patiënten dat reageert steeds vergelijkbaar is. De dosisreeksen in de studies van Eller en Blom zijn semi-logaritmisch met als dosisstappen 3 – 10- 30 – 100 – 300 – 1000 – 3000 mg allergeen eiwit. Deze dosisreeks wordt ook door de PRACTALL-werkgroep aanbevolen (19).

2. Hoeveel moet de laatste dosis minimaal zijn?

In de studie van Caffarelli (10) reageerden vijf van de 193 kinderen (3%) (4 tussen 1 en 2 jaar oud, één 11 jaar) met negatieve uitkomst van DBPGVP of OVP tijdens de introductie een dag na de provocatie. Een kind kreeg urticaria en 1 urticaria met angio-oedeem op koemelk, 1 kind kreeg urticaria en 1 urticaria met angio-oedeem en 1 kind urticaria met rhinitis en conjunctivitis op kippenei. De doses waarop de kinderen thuis reageerden, was niet hoger dan de dosis gegeven in de laatste stap van de provocatie en de voeding die thuis werd gegeven was op dezelfde manier bewerkt als de voeding tijdens de provocatie.

In Bloms studie (7) introduceerden 387 (87,4%) van 443 kinderen de voeding thuis na een negatieve provocatie. Bij 74 kinderen (19,1%) traden klachten op. De 4 belangrijkste risicofactoren voor een fout-negatieve uitkomst bleken astma, eczeem in het eerste levensjaar of urticaria in de anamnese, een hoog sIgE en oudere leeftijd. Ernst en aard van de klachten tijdens introductie zijn niet vermeld.

In de studie van Niggemann (3) reageerden 38 kinderen (13%) die een dag eerder niet tijdens de provocatie reageerden, de volgende dag op een cumulatieve dosis. 26 reageerden met urticaria en/of angio-oedeem, 12 met maagpijn, misselijkheid roodheid of toename van het eczeem, of met urticaria bij contact met de voeding op de huid. De reacties waren gelijkmatig verdeeld over de verschillende allergenen. De conclusie was dat een aanzienlijk deel van de kinderen het risico loopt op een forse reactie thuis tijdens introductie en dat dit kan worden voorkomen als de volgende dag nog eenmaal een cumulatieve dosis wordt gegeven in het ziekenhuis. Als mogelijke verklaring voor deze fout-negatieve uitkomsten werd genoemd dat tijdens de provocatie een tijdelijke periode van tolerantie werd bereikt.

3. Wat is het optimale tijdsinterval tussen 2 opeenvolgende dosisstappen?

Petterson (16) vond bij de patiënten die na meer dan 30 minuten reageerden, een mediane ED van 1,60 en een CD van 2,15; bij de patiënten die binnen 30 minuten reageerden, was dat respectievelijk 0,48 ($p = 0,004$) en 0,64 ($p = 0,005$). Dit verschil suggereert dat de eerste groep reageerde op de cumulatieve dosis van de DBPGVP. De patiënten die laat reageerden, hadden geen ernstiger klachten dan de patiënten die vroeg reageerden.

Bij Blumchen (17) bleken 45 van de 63 patiënten (71%) pas na 30 minuten of later objectieve klachten te krijgen. 8 van de 15 patiënten met een graad 4-reactie reageerden tussen 55 en 110 minuten na inname van de laatste pindadosis. Dit geeft aan dat ED's bepaald met intervallen van 2 uur meer valide zijn dan die bepaald met intervallen van 30 minuten.

7.4 Conclusie

Optimale dosisreeks

Schema's die bestaan uit 6 tot 8 stappen en waarbij de dosis semi-logaritmisch toeneemt, voldoen aan de eisen gesteld aan het optimale schema. Ten eerste is de provocatie met een dergelijk schema inclusief observatietijd na de laatste stap uitvoerbaar in een dagdeel, ten tweede is het risico op een anafylactische shock verwaarloosbaar en overlijden er geen patiënten door een ernstige reactie.

Hoeveelheid laatste dosisstap

Of de laatste stap voldoende is om acute reacties in de thuissituatie te voorkomen, is niet onderzocht. De ervaring geeft aan dat de kans op een acute allergische reactie thuis bij provocatie met deze schema's gering is, maar niet geheel valt uit te sluiten.

Tijdsinterval tussen twee opeenvolgende stappen

Wanneer het gebruikelijke tijdsinterval van een halfuur tussen twee opeenvolgende doses stappen wordt aangehouden, kan de gevonden drempelwaarde voor de patiënt te hoog zijn. Voor het betrouwbaar vaststellen van de drempel is minimaal een tijdsinterval van een uur of langer nodig.

7.5 Van bewijs naar aanbeveling

7.5.1 Kwaliteit van bewijs

Er zijn een aantal RCT's en enkele niet-gecontroleerde studies geselecteerd, waarvan de kwaliteit van bewijs niet is bepaald.

7.5.2. Balans van voordelen en nadelen

Een provocatieschema met te weinig stappen en te korte intervallen kan leiden tot een groter risico op anafylaxie tijdens de provocatie en tot een groter percentage fout-negatieve uitkomsten. Een provocatieschema waarbij de kans op anafylactische reacties en fout-negatieve uitkomsten zo gering mogelijk is, en dat nog in een dagdeel uitvoerbaar is, is optimaal.

7.5.3. Patiëntperspectief en perspectief van de professional

Middelenbeslag en haalbaarheid

Voor het vaststellen of een patiënt allergisch is voor voeding, is vaak een provocatie nodig. Omdat er veel patiënten zijn met mogelijke allergie en omdat niet elk allergeen in elk ziekenhuis geprovoceerd kan worden, worden er in sommige ziekenhuizen veel provocaties gedaan. Het is in het belang van arts en patiënt dat een dergelijk provocatie in een dagdeel kan plaatsvinden. Provocaties die langer dan een dag duren, vereisen opname van de patiënt en kunnen leiden tot reacties buiten kantoor tijd, wat extra kosten en risico's met zich mee brengt.

7.6 Aanbevelingen

Aanbeveling 23

Aanbevolen wordt voor zowel open als dubbelblinde provocaties gebruik te maken van schema's bestaande uit 6 tot 8 stappen, waarbij de dosis allergeen semi-logaritmisch toeneemt. Als de hoeveelheid allergeen per dosis wordt uitgedrukt als milligram allergeen eiwit, dan kan de hoeveelheid allergeen eiwit per dosisstap voor elk allergeen voedingsmiddel gelijk zijn om tot een optimaal schema te komen voor al deze allergenen. De optimale semi-logaritmische reeks ziet er dan als volgt uit: 3 – 10- 30 – 100 – 300 – 1000 – 3000 mg allergeen eiwit.

Rationale

Met schema's waarbij de dosesreeks opgebouwd wordt volgens deze aanbeveling is ruime ervaring opgedaan. Wanneer van deze schema's gebruik wordt gemaakt blijkt dat het aantal patiënten wat op de eerste en laatste dosisstap reageert niet te groot is en de percentages patiënten die op de tussenliggende doses reageren vergelijkbaar zijn en zeer ernstige reacties worden erg weinig gezien.

Aanbeveling 24

Aanbevolen wordt de laatste dosisstap van een provocatie gelijk te laten zijn aan een leeftijdsadequate portie.

Rationale

Door te eindigen met een leeftijdsadequate portie wordt de kans op een fout-negatieve uitkomst verkleind. Echter zelfs als geëindigd wordt met een leeftijdsadequate portie is een vals negatieve uitkomst niet uitgesloten omdat er meer factoren zijn dan de grootte van de laatste dosis die bepalend zijn voor het aantal vals negatieve uitkomsten zoals invloed van de matrix op de allergeniciteit, of aan- of afwezigheid van cofactoren of (eventueel) tolerantie inductie door de provocatieprocedure zelf. Een aantal van deze factoren zijn vaak niet te controleren omdat ze vaak niet bekend zijn zoals aan- of afwezigheid van cofactoren of omdat ze niet te vermijden zijn omdat bij een DBPGVP een allergeen nu eenmaal in een matrix moet worden ingebouwd om het allergeen te kunnen maskeren. Om een ernstige reactie thuis te voorkomen wordt

daarom in sommige gevallen aanbevolen een negatieve provocatie te laten volgen door een klinische introductie (zie hoofdstuk 9).

Vlieg-Boerstra (20) publiceerde nieuwe, gevalideerde recepten met als laatste stap 3000 mg allergeen eiwit, wat een aanzienlijke hogere dosis is dan de hoogste dosis die gegeven is in de hier besproken studies van Blom (10) en Eller (9) en in de studies waarin gekeken is naar het optreden van fout-negatieve uitkomsten. Hoewel er nog niet voldoende provocaties zijn gedaan met deze recepten om een uitspraak te doen over de kans op een fout-negatieve uitkomst, kan worden verwacht dat deze lager uitpakt.

Als men altijd zou willen eindigen met 3000 mg (cumulatief ca. 4400 mg eiwit) allergeen eiwit in de laatste stap conform aanbeveling 23 dan is dit niet altijd haalbaar voor DBPGVP's met alle allergenen of leidt dit voor sommige allergenen tot een portie die aanzienlijke groter is of kleiner is dan een leeftijdsadequate portie.

- Voor OVP's en DBPGVP's met pinda's, soja, noten, zaden, pitten, tarwe, (circa 10-20 g eiwit per 100 g voedingsmiddel) en voor melk en sojamelk (circa 3,5 g eiwit per 100 ml) leidt het volgen van dit advies tot acceptabele hoeveelheden per dosisstap en komt de laatste stap met 3000 mg allergeen eiwit ongeveer overeen met een leeftijdsadequate portie.
- Voor ei (circa 14 g eiwit per 100 g voedingsmiddel) is de ideale totale aanbevolen hoeveelheid 7000 mg (overeenkomend met circa 1 ei), maar dit is vooralsnog alleen haalbaar in een open provocatie.
- Voor relatief eiwitrijke allergenen als vis, schaal- en schelpdieren en vlees (alle rond 20 g eiwit per 100 g voedingsmiddel) leidt dit advies tot een hoeveelheid in de laatste stap die lager is dan een leeftijdsadequate portie. Geadviseerd wordt te eindigen met ca. 100 gram vlees, vis, of schaaldieren.
- Voor relatief eiwitarme allergenen zoals een aantal groenten en fruit leidt dit tot een te grote laatste dosis. Geadviseerd wordt te eindigen met 1 stuk fruit of één eetlepel groente.
- De laatste doses zoals hierboven aangegeven kunnen eventueel naar beneden worden aangepast als de laatste doses groter zijn dan adequaat voor de leeftijd van het kind.

Aanbeveling 25

Aanbevolen wordt een tijdsinterval van ten minste een halfuur aan te houden tussen twee opeenvolgende doses.

Rationale

Als men een schema met tijdsintervallen van een halfuur gebruikt, kan de drempeldosis waarop de patiënt reageert soms een relatieve overschatting zijn van de echte drempeldosis. In de praktijk maakt het voor de te geven adviezen echter niet uit of de feitelijke drempeldosis een stap lager ligt dan de dosis waarop de patiënt reageert. In beide gevallen moet de patiënt het allergeen in dezelfde mate vermijden.

Theoretisch kan een te kort interval de kans op een ernstige reactie verhogen, omdat de patiënt dan op een cumulatieve dosis reageert. Uit de gepubliceerde studies bleek echter geen verschil tussen de ernst van reageren bij schema's met korte en langere tijdsintervallen.

Omdat schema's met tijdsintervallen langer dan een halfuur geen consequenties hebben voor het vervolgschema en niet veiliger zijn, wordt tussen twee opeenvolgende stappen een interval van een halfuur geadviseerd. De provocaties blijven zo in een dagdeel uitvoerbaar, zodat dure opnames met lange observatieperioden worden voorkomen.

7.7 Literatuur

1. Wölbing F, Fischer J, Köberle M, Kaesler S, Biedermann T. About the role and underlying mechanisms of cofactors in anaphylaxis. *Allergy* 2013;68:1085-92.
2. Sheffer AL, Soter NA, McFadden ER Jr, Austen KF. Exercise-induced anaphylaxis: a distinct form of physical allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:311-6.
3. Niggemann B, Lange L, Finger A, Ziegert M, Müller V, Beyer K. Accurate oral food challenge requires a cumulative dose on a subsequent day. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:261-3.
4. Grimshaw KE, King RM, Nordlee JA, Hefle SL, Warner JO, Hourihane JO. Presentation of allergen in different food preparations affects the nature of the allergic reaction – a case series. *Clin Exp Allergy* 2003; 33:1581-5.
5. Lepski S, Brockmeyer J. Impact of dietary factors and food processing on food allergy. *Mol Nutr Food Res* 2013;57:145-52.
6. Libbers L, Flokstra-de Blok BM, Vlieg-Boerstra BJ, Heide S van der, Meulen GN van der, Kukler J, et al. No matrix effect in double-blind, placebo-controlled egg challenges in egg allergic children. *Clin Exp Allergy* 2013;43:1067-70.
7. Blom WM, Vlieg-Boerstra BJ, Kruijzinga AG, Heide S van der, Houben GF, Dubois AE. Threshold dose distributions for 5 major allergenic foods in children. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:172-9.
8. Eller E, Hansen TK, Bindslev-Jensen C. Clinical thresholds to egg, hazelnut, milk and peanut: results from a single-center study using standardized challenges. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;108:332-6.
9. Ballmer-Weber BK, MD, Fernandez-Rivas M, Beyer K, Defernez M, Sperrin M, Mackie AR, et al. How much is too much? Threshold dose distributions for 5 food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:964-71.
10. Caffarelli C, Petroccione T. False-negative food challenges in children with suspected food allergy. *Lancet* 2001;358:1871-2.
11. Daubenbüchel A, Flokstra B, Kukler J, Heide S van der, Kerkhof M, Dubois A. Recurrence of symptoms after a negative double-blind, placebo-controlled food challenge: false positive re-introduction or false negative double-blind, placebo-controlled food challenge? *Allergy* 2012;67:370.
12. Sicherer SH, Morrow EH, Sampson HA. Dose-response in double-blind, placebo-controlled oral food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:582-6. Wensing M, Penninks AH, Hefle SL, Akkerdaas JH, van Ree R, Koppelman SJ, et al. The range of minimum provoking doses in hazelnut-allergic patients as determined by double-blind, placebo-controlled food challenges. *Clin Exp Allergy*. 2002 Dec;32(12):1757-62.
13. Wensing M, Penninks AH, Hefle SL, Koppelman SJ, Bruijnzeel-Koomen CA, Knulst AC. The distribution of individual threshold doses eliciting allergic reactions in a population with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:915-20.
14. Flinterman AE, Pasmans SG, Hoekstra MO, Meijer Y, Hoffen E van, Knol EF, et al. Determination of no-observed-adverse-effect levels and eliciting doses in a representative group of peanut-sensitized children. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:448-54. Pettersson ME, Flokstra-de Blok BM, Heide S van der, Kukler J, Dubois AE. Is 30 minutes between doses long enough in oral food challenges? *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:615-7.
15. Blumchen K, Beder A, Beschorner J, Ahrens F, Gruebl A, Hamelmann E, et al. Modified oral food challenge used with sensitization biomarkers provides more real-life clinical thresholds for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134:390-8.
16. Sampson HA. Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics* 2003;111:1601-8.
17. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1260-74.
18. Vlieg-Boerstra BJ, Herpertz I, Pasker L, Heide S van der, Kukler J, et al. Validation of novel recipes for double-blind, placebo-controlled food challenges in children and adults. *Allergy* 2011;66:948-54.

Hoofdstuk 8. Stopcriteria en beoordeling provocatieuitkomst

Vragen

- Kan men de provocatie al bij subjectieve klachten stoppen, of moet men wachten tot er objectieve klachten zijn?
- Is het veilig om pas bij objectieve klachten te stoppen?

8.1 Achtergrond

Stopcriteria

Ideale stopcriteria zijn criteria waarbij de kans op een fout-positieve uitkomst zo gering mogelijk is, gecombineerd met een zo gering mogelijke kans op ongewenste effecten. Met fout-positief wordt bedoeld dat de patiënt door het stoppen van de provocatie ten onrechte bestempeld wordt als allergisch voor het geprovoceerde allergeen. De diagnose voedselallergie wordt ten onrechte gesteld en behandeling, het instellen van een eliminatiedieet, ten onrechte gestart.

In de praktijk kan men stoppen bij objectieve allergische klachten, bij een of meer subjectieve allergische klachten en bij een combinatie daarvan. Over het algemeen zal men een provocatietest stoppen en als positief beschouwen bij objectieve “allergische” symptomen. “Milde” objectieve symptomen, zoals periorale roodheid, rechtvaardigen een dergelijk beleid niet.

Sommige subjectieve klachten kunnen een reden zijn om de test te stoppen, zeker als er meerdere tegelijk zijn, ze bij herhaling optreden en ze progressief zijn. Dit zou echter de kans op een fout-positieve uitkomst kunnen vergroten (bijvoorbeeld bij buikpijn binnen 2 uur), zeker bij een OVP (bij een DBPCFC kan men nog vergelijken met de placebodag). Bij subjectieve klachten of een combinatie van subjectieve en milde objectieve klachten, die onvoldoende zijn om de provocatie volgens de tevoren afgesproken criteria te staken, wordt in de richtlijnen geadviseerd om de dosis te herhalen. Daarbij wordt wel gesteld dat de symptomen moeten verdwijnen voordat een volgende dosis wordt gegeven. Deze benadering is overigens niet gevalideerd.

Voor het scoren van klachten tijdens de provocatie zijn scoringssystemen ontwikkeld: het meest gehanteerd worden de Müllerclassificatie (bijlage 8.1, tabel 8.2) en de Sampsongradering (bijlage 8.1, tabel 8.3). Deze scoringssystemen zijn niet gevalideerd in andere patiëntenpopulaties of centra. De praktijk blijkt niet zo simpel en de consequenties zijn aanzienlijk. Onlangs heeft de PRACTALL-consensus (3) een wellicht praktisch, beschrijvend systeem gepresenteerd. Deze relatief recente consensus vat eerdere studies goed samen en wordt verder in dit document als referentie gebruikt (zie bijlage 8.2).

Enquête

Bij de evaluatie van de enquête onder de leden van NVvA en NVK-SKA bleek dat 54% van de 71 deelnemende artsen stopt als er objectieve symptomen optreden, 18% als er progressieve subjectieve klachten optreden op achtereenvolgende stappen en 13% bij een combinatie van zowel objectieve als subjectieve klachten. Door de vraagstelling blijft het onduidelijk of de laatste groep ook stopt bij progressieve subjectieve klachten. Het zou kunnen zijn dat de laatste en de eerste groep (respectievelijk 13% en 54%) eigenlijk behoren tot dezelfde groep van artsen, die zo mogelijk doorgaat met provoceren tot er objectieve klachten zijn, maar soms eerder stopt bij progressieve subjectieve klachten.

8.2 Methode

Er is geen referentietest waarmee de dubbelblinde provocatie vergeleken kan worden. De keuze voor bepaalde stopcriteria is gedeeltelijk gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek en gedeeltelijk op ervaringen in de praktijk.

1. Om te weten welke criteria in de praktijk worden gebruikt, is een enquête gehouden onder de leden van NVvA en NVK, sectie kinderallergologie. De resultaten zijn in de inleiding besproken.
2. In de richtlijnen worden de, deels aangepaste, schema's van Sampson en Müller gehanteerd.

3. Enige informatie kan men halen uit onderzoeken waarin de uitkomsten van OVP's zijn vergeleken met die van DBPGVP's met hetzelfde allergeen in dezelfde onderzoekspopulatie. Hiernaar is gezocht.
4. Er is gezocht naar studies waarin het effect van verschillende stopcriteria is op de uitkomst van de provocatie.
5. Studies waarin gekeken is naar de kans op anafylactische shock, zijn al genoemd en besproken in de vraag over veiligheid van provocaties. Nagegaan werd welke stopcriteria in deze studies werden gebruikt.

Literatuursearch

Literatuur over stopcriteria is zeer beperkt. Er is handmatig gezocht op basis van de kennis van de auteurs van publicaties op dit gebied en er is *snowballing* gebruikt om nieuwe literatuur op te sporen.

Literatuurselectie

De gevonden artikelen zijn handmatig beoordeeld. Zoals de referentielijst van dit hoofdstuk laat zien, is het aantal gevonden artikelen zeer beperkt. Deze publicaties zijn alle volledig beoordeeld.

8.3 Bespreking wetenschappelijke literatuur

Beoordeling ernst reageren met behulp van de schema's van Sampson en Müller

Hoewel bij de beoordeling van de ernst van reageren tijdens provocaties vaak gebruik wordt gemaakt van het scoresysteem van Müller (1), moet men zich realiseren dat deze indeling voortkomt uit de (ernstige) reacties van patiënten op insectensteken en dus wellicht niet goed bruikbaar is voor de soms relatief milde reacties tijdens voedselprovocaties.

Het schema van Sampson (2) is gebaseerd op reacties van patiënten op voedselprovocaties in zijn centrum. Veel protocollen zijn een variant op dit schema. Of men van validatie kan spreken, is maar de vraag. In het bijzonder de milde objectieve en de subjectieve klachten zijn voor meerdere interpretaties vatbaar. De afdeling kinderallergologie van het WKZ heeft op basis van de sampsoncriteria een beslisboom ontwikkeld voor de gradering van reacties en de koppeling ervan aan een behandelingsadvies. In de recente aanpassing wordt een beter onderscheid gemaakt tussen allergische en andere klachten. Dit schema wordt momenteel in de praktijk gevalideerd.

Studies waarin OVP's zijn vergeleken met DBPGVP's met hetzelfde allergeen in dezelfde onderzoekspopulatie

Uit het onderzoek van Vlieg-Boerstra (5) blijkt dat patiënten ook op placeboprovocatie kunnen reageren met acute en late, subjectieve en objectieve klachten. Ook een studie van Venter (6) naar verschil in interpretatie tussen OVP en DBPGVP laat zien dat na inname van een placebo acute objectieve klachten kunnen optreden. In het PRACTALL-consensusrapport (3) wordt het belang van het hanteren van objectieve symptomen als stopcriteria benadrukt. Als de patiënt alleen subjectieve of milde objectieve symptomen presenteert, zou de kans op fout-positieve uitkomsten verhoogd kunnen zijn (dit wordt overigens niet onderbouwd). Als subjectieve symptomen noemt men jeuk aan huid, neus en ogen, benauwdheid die niet te objectiveren is, gevoel van een dichtzittende keel, misselijkheid, buikpijn, orale allergieklachten en duizeligheid. Deze zouden lastiger te zien zijn bij jonge kinderen (3), maar dergelijke beoordelingsproblemen bij jongere kinderen worden in de Utrechtse kliniek niet gerapporteerd.

Het PRACTALL-rapport is tot stand gebracht door samenwerking tussen vertegenwoordigers van de *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology* (AAAAI) en de *European Academy of Allergy and Clinical Immunology* (EAACI). Deelnemers waren opinieleiders op het gebied van voedselallergie. In dit rapport wordt geadviseerd om als primaire stopcriteria objectieve symptomen te hanteren. Wat betreft subjectieve klachten geeft men aan dat het indicatief kan zijn voor een reactie als meerdere subjectieve klachten optreden op achtereenvolgende porties en als de klachten niet verdwijnen. Op de afdeling allergologie van het Erasmus MC heeft men een Nederlandse vertaling van de PRACTALL-criteria gemaakt (bijlage 8.2).

Studies naar het effect van de uitkomst van de provocatie wanneer verschillende stopcriteria zijn toegepast

In de drempelstudie van Blom (4) is getoond dat stopcriteria wel degelijk van invloed kunnen zijn op de drempelwaarde waarop een patiënt tijdens een voedselprovocatie reageert. Als stopcriteria golden

objectieve symptomen en subjectieve symptomen die twee keer optreden op dezelfde achtereenvolgende doseringen. Opvallend was het grote aantal subjectieve klachten bij cashewnoot, hazelnoot en pinda tegenover het lage aantal subjectieve klachten bij koemelk en kippenei. Slechts bij een minderheid was er alleen sprake van objectieve klachten. Als men, uitgaande van de klachten die leidden tot het stoppen van de voedselprovocatie, objectieve klachten vergeleek met een combinatie van objectieve en subjectieve klachten, dan lag de drempelwaarde voor de combinatieklachten een factor 2 tot 6 lager dan voor de objectieve klachten. Bij ieder van de 5 allergenen (koemelk, kippenei, pinda, hazelnoot en cashewnoot) lagen de ED voor objectieve symptomen hoger dan die voor subjectieve en wel milde objectieve symptomen. Vergelijkende studies tussen verschillende beoordelingssystemen zijn niet gedaan.

Onlangs is aangetoond dat er ook binnen één centrum (UMCU, locatie WKZ) een duidelijk interpersoonlijke variatie in beoordeling van klachten bestaat (7), iets wat vaak gedacht is maar voor zover ons bekend niet eerder beschreven.

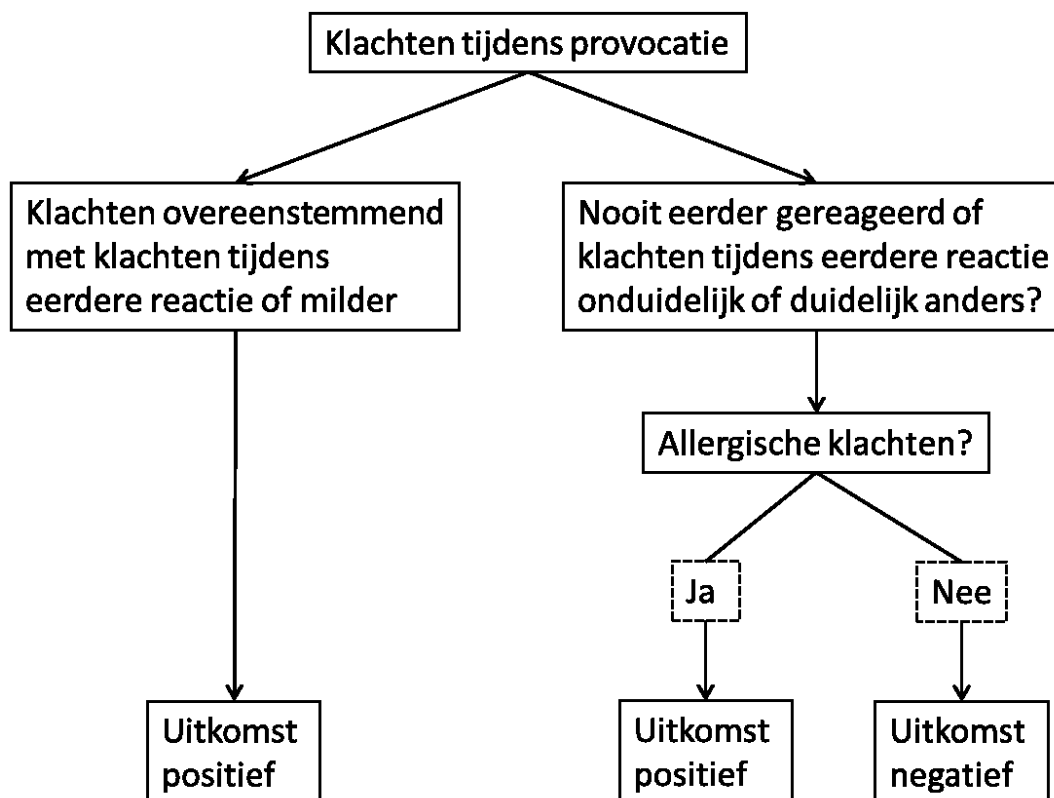
Stopcriteria in studies waarin gekeken is naar de kans op anafylactische shock

Data over een toename van levensbedreigende reacties bij het hanteren van alleen objectieve in plaats van ook subjectieve stopcriteria zijn niet voorhanden. In het merendeel van de recentere studies worden objectieve stopcriteria gehanteerd, lijkt de kans op overlijden niet aanwezig, en is de kans op ernstige reacties laag. Dit wordt bevestigd door de klinische ervaring in de derdelijns centra in Nederland (UMCG, UMCU-WKZ en Erasmus MC, *expert opinion*). Het lijkt vanuit veiligheidsoogpunt dan ook goed te verdedigen om door te gaan tot er objectieve verschijnselen optreden (3). Er kunnen echter patiëntgebonden redenen zijn om de provocatie te stoppen bij subjectieve klachten, zoals buikpijn of misselijkheid.

8.4 Expert opinion

Beoordeling provocaties

Voor de beoordeling van de provocatie kan het beoordelingsschema in figuur 8.1 gevolgd worden. Voor de eindbeoordeling van DBPGVP's, zie tabel 8.1 (5, 8).



Figuur 8.1. Stroomschema voor de beoordeling van provocaties.

Tabel 8.1. Eindbeoordeling van de dubbelblinde provocatie

Verum	Placebo	Eindbeoordeling DBPGVP
Positief	Negatief	Positief
Negatief	Negatief	Negatief
Negatief (of positief, maar minder positief dan placebo)	Positief	Negatief
Positief	Positief	Negatief of onbeslist

8.5 Conclusies

Stopcriteria en kans op fout-positieve uitslag

Bij sommige experts bestaat de indruk dat bij het gebruik van objectieve stopcriteria de kans op een fout-positieve uitkomst lager is dan wanneer alleen subjectieve stopcriteria gebruikt worden, maar hierover bestaan geen studies.

Stopcriteria en risico op ernstige reactie

Uit de gehouden enquête en de gepubliceerde studies met objectieve stopcriteria blijkt dat het risico op anafylactisch shock verwaarloosbaar is. Met andere woorden: ook bij gebruik van objectieve criteria blijft de provocatie een veilige test.

8.6 Van bewijs naar aanbeveling

8.6.1 Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs is laag. Er zijn maar weinig studies die de gewenste stopcriteria onderbouwen en meestal is deze keuze gebaseerd op *expert opinion*.

8.6.2 Balans van voordelen en nadelen

De relatief geringe toename in het aantal anafylactische reacties tijdens provocaties waarbij alleen objectieve stopcriteria gebruikt worden, is verantwoord. Een toename van het aantal anafylactische reacties gaat niet gepaard met een toegenomen kans op anafylactische shock of overlijden en anafylaxie is een goed behandelbare reactie.

8.6.3 Patiëntperspectief en perspectief van de professional

Deze criteria houden rekening met de klinische praktijk, waarin het niet altijd lukt om door te gaan tot er een objectieve reactie is. Vaak mislukt dat omdat de patiënt of de arts niet verder wil. Zo behoudt de arts enige vrijheid om bij dezelfde klachten in het ene geval te stoppen en in het andere geval door te gaan.

8.6.4 Middelenbeslag en haalbaarheid

Het is van belang om stopcriteria (en beoordeling van voedselprovocaties) te omschrijven in de gebruikte protocollen.

De richtlijncommissie vindt het van belang om te streven naar uniformiteit aangaande de gehanteerde stopcriteria in de verschillende centra. Dit kan de vergelijkbaarheid van de uitkomsten van provocaties in verschillende centra verhogen en kan ons verder helpen de kwaliteit van de diagnostiek van voedselallergie en de communicatie tussen de verschillende centra te verbeteren. Men is van mening dat deze toegenomen uniformiteit ook de patiënt ten goede zal komen.

Hierbij moet men zich realiseren dat er zelfs bij objectieve symptomen sprake kan zijn van interpersoonlijke variabiliteit. Bovendien speelt ervaring met het uitvoeren en beoordelen van voedselprovocaties een rol. Dit geldt overigens ook voor de veiligheid bij de uitvoering ervan.

8.7 Aanbevelingen

Objectieve stopcriteria

Aanbeveling 26

Aanbevolen wordt om pas met de provocatie te stoppen als objectieve symptomen optreden. Hierbij kan de PRACTALL-indeling (bijlage 8.2) gebruikt worden, waarbij de in rood vermelde symptomen objectief zijn en als zij optreden is dat reden om de provocatie te stoppen. Ook bij optreden van 3 of meer in oranje vermelde subjectieve en objectieve symptomen is het advies de provocatie te stoppen.

Rationale

De stopcriteria in het PRACTALL-consensusrapport geven aan welke symptomen en welk beloop van symptomen meer of minder indicatief zijn voor een allergische reactie. Ze geven dus niet aan wanneer er precies moet worden gestopt, maar wanneer het meer of minder waarschijnlijk is dat de klachten het gevolg zijn van een allergische reactie. Bij een hoge waarschijnlijkheid wordt geadviseerd te stoppen. Objectieve symptomen die sterk indicatief zijn, worden in rood aangegeven, mildere objectieve symptomen, die minder indicatief zijn, in oranje en groen. Ook persisteren en in ernst toenemen van oranje symptomen of een combinatie van groene symptomen wordt beschouwd als indicatief voor een reactie. In deze gevallen kan overwogen worden om de provocatie te stoppen.

Subjectieve stopcriteria

Aanbeveling 27

Te overwegen valt om bij subjectieve klachten de voedselprovocatie alleen te stoppen bij persisteren of een progressief beloop van ernstige subjectieve klachten op drie achtereenvolgende stappen. Als subjectieve klachten zonder therapie weer verdwijnen voordat het interval tot de volgende dosis is verstreken, kan men overwegen dezelfde dosis te herhalen. Als subjectieve symptomen, die in groen en oranje zijn vermeld in de PRACTALL indeling, gelden jeuk (gegeneraliseerd, aan neus of ogen); krabben; benauwd gevoel op de keel, benauwdheid zonder zichtbare verschijnselen; misselijkheid, buikpijn; orale allergieklachten, gevoelens van niet lekker zijn en duizeligheid.

Rationale

Hoewel het, zeker bij kinderen, niet altijd mogelijk is om de provocatie voort te zetten bij subjectieve klachten, laat staan drie keer, blijkt dit volgens de commissieleden die dit al jaren hanteren in de praktijk mee te vallen. De richtlijncommissie ondersteunt dan ook hierbij de adviezen vanuit het PRACTALL-consensusrapport.

Hoewel het de mening is van sommige experts dat het gebruik van objectieve stopcriteria minder fout-positieve diagnoses oplevert dan het gebruik van subjectieve stopcriteria, zijn geen studies gedaan die dat aantonen. Er zijn echter ook geen overtuigende data die laten dat het gebruik van objectieve stopcriteria tot onveiligere situaties leidt. Hieruit volgt dus een zwakke aanbeveling voor het gebruik van objectieve stopcriteria.

Om de uniformiteit te bevorderen, doet de werkgroep een voorstel voor gebruikmaking van de gepubliceerde PRACTALL-criteria. Hoewel het een consensusrapport betreft en geen echte richtlijn, kunnen de daarin genoemde stopcriteria gebruikt worden om te bepalen wanneer een klacht of combinatie van klachten reden kan zijn om de provocatie te stoppen.

8.8 Literatuur

1. Mueller HL. Diagnosis and treatment of insect sensitivity. *J Asthma Res* 1966;3:331-3.
2. Sampson HA, Anaphylaxis and emergency treatment. *Pediatrics* 2003;111:1601-8.
3. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindlev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology- European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus rapport. *J Allergy Clinical Immunology* 2012;130:1260-74.
4. Blom WM, Vlieg-Boerstra BJ, Kruizinga AG, Heide S van der, Houben GF, Dubois AE. Threshold dose distributions for 5 major allergenic foods in children. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131:172-9.
5. Vlieg-Boerstra BJ, Heide S van der, Bijleveld CMA, Kukler J, Duiverman EJ, Dubois AE. Placebo reactions in double-blind, placebo-controlled food challenges in children. *Allergy* 2007;62:905-12.
6. 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.
7. Erp FC van, Knulst AC, Meijer Y, Gabriele C, Ent CK van der. Standardized food challenges are subject to variability in interpretation of clinical symptoms. *Clin Transl Allergy* 2014;4:43.
8. Kneepkens CMF, Kuijpers T, Luning M, et al. Richtlijn Diagnostiek van koemelkallergie bij kinderen in Nederland. Utrecht: EBRO, 2012.

Bijlage 8.1 Classificaties van ernst van allergische reacties

Tabel 8.2. Müllerclassificatie

Graad 0:	Lokale klachten (oraal allergiesyndroom, contactreactie)
Graad 1:	Huidsymptomen (erytheem, urticaria, jeuk)
Graad 2:	Gastro-intestinale symptomen (misselijkheid, braken, buikpijn)
Graad 3:	Respiratoire symptomen
Graad 4:	Cardiovasculaire symptomen

Tabel 8.3. Sampsongradering van reacties tijdens voedselprovocaties

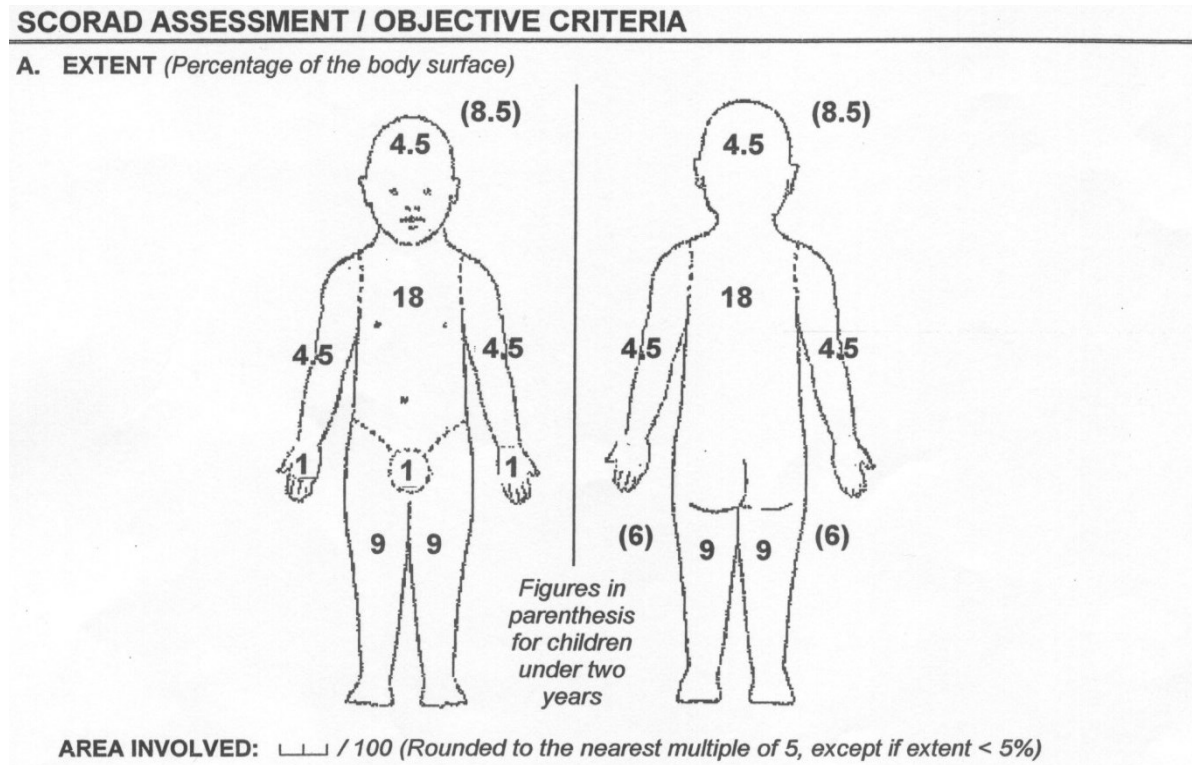
TABLE 2. Grading of Food-Induced Anaphylaxis According to Severity of Clinical Symptoms

Grade	Skin	GI Tract	Respiratory Tract	Cardiovascular	Neurological
1	Localized pruritus, flushing, urticaria, angioedema	Oral pruritus, oral "tingling," mild lip swelling			
2	Generalized pruritus, flushing, urticaria, angioedema	Any of the above, nausea and/or emesis x's 1	Nasal congestion and/or sneezing		Change in activity level
3	Any of the above	Any of the above plus repetitive vomiting	Rhinorrhea, marked congestion, sensation of throat pruritus or tightness	Tachycardia (increase >15 beats/min)	Change in activity level plus anxiety
4	Any of the above	Any of the above plus diarrhea	Any of the above, hoarseness, "barky" cough, difficulty swallowing, dyspnea, wheezing, cyanosis	Any of the above, dysrhythmia and/or mild hypotension	"Light headedness," feeling of "pending doom"
5	Any of the above	Any of the above, loss of bowel control	Any of the above, respiratory arrest	Severe bradycardia and/or hypotension or cardiac arrest	Loss of consciousness

All symptoms are not mandatory. The severity score should be based on the organ system most affected, eg, if grade 3 respiratory symptoms are present but only grade 1 GI symptoms, then the anaphylaxis severity score would be "grade 3." **Boldface symptoms** are absolute indications for the use of epinephrine; use of epinephrine with other symptoms will depend on patient's history.

I HUID

A. Erythemateuze huiduitslag – betrokken huidoppervlakte _____ %



B. Pruritus

0 = Afwezig

1 = Mild – af en toe krabben

2 = Matig – continu krabben gedurende meer dan 2 minuten per keer

3 = Ernstig – continu hard krabben met krabeffecten

C. Urticaria / angio-oedeem

0 = Afwezig

1 = Mild – < 3 galbulten of mild oedeem van de lip

2 = Matig – tussen 3 en 10 galbulten of significant oedeem van lip of gezicht

3 = Ernstig – gegeneraliseerde galbulten

D. Huiduitslag

0 = Afwezig

1 = Mild – weinig plekken met licht erytheem

2 = Matig – plekken met erytheem

3 = Ernstig – gegeneraliseerd duidelijk erytheem (> 50%)

II BOVENSTE LUCHTWEGEN

A. Niezen/jeuk

0 = Afwezig

1 = Mild – zelden niesbuien, af en toe de neus ophalen

2 = Matig – < 10 niesbuien, met *tussenpozen* wrijven aan neus of ogen of frequent neus ophalen

3 = Ernstig – continu wrijven aan neus of ogen, zwelling van oogleden of lange niesbuien, aanhoudende rinorroe

III ONDERSTE LUCHTWEGEN

A. Piepend ademhalen

0 = Afwezig

1 = Mild – piepen bij uitademen (auscultatoir)

2 = Matig – bij in- en uitademen piepen (auscultatoir)

3 = Ernstig – gebruik van hulpademhalingspijpen, hoorbaar piepen

B. Larynx.

0 = Afwezig

1 = Mild - > 3 afzonderlijke episodes van schrapen van de keel of kuchen, of continu gevoel van dikke of pijnlijke keel

2 = Matig – heesheid, frequente droge hoest

3 = Ernstig – stridor

IV GASTROINTESTINAAL

A. Subjectieve klachten

0 = Afwezig

1 = Mild – klachten van misselijkheid of buikpijn, jeuk in mond of keel

2 = Matig – frequente klachten van misselijkheid, maar normaal actief

3 = Ernstig – duidelijk beroerd door maag-darmsymptomen en verminderd actief

B. Objectieve klachten

0 = Afwezig

1 = Mild – 1 episode van braken of diarree

2 = Matig – 2-3 episodes van braken of diarree of één episode van beide

3 = Ernstig – > 3 episodes van braken of diarree of twee episodes van beide

V CARDIOVACULAIR/NEUROLOGISCH

0 = Normale hartslag of bloeddruk voor de leeftijd

1 = Mild – subjectieve reactie (gevoel van zwakte, duizeligheid) of tachycardie

2 = Matig – bloeddrukdaling > 20 % of significante verandering van mentale status

3 = Ernstig – cardiovasculaire collaps, tekenen van circulatoire insufficiëntie (bewustzijnsverlies)

LEGENDA

GROEN

- Meestal geen reden om de dosering te wijzigen;
- Over het algemeen niet voldoende om een provocatietest positief te noemen.

ORANJE (scores oplopend naar oranje)

- Let op, dergelijke symptomen kunnen een voorbode zijn van een reactie; advies: dosis herhalen of uitstellen, liever niet verhogen;
- Indien klinisch gewenst, wordt de provocatie gestopt;
- Symptomen die bij 3 doses terugkomen of aanhouden (bijvoorbeeld 40 min) zijn waarschijnlijk eerder een aanwijzing voor een reactie dan wanneer ze van voorbijgaande aard zijn en niet-reproduceerbaar;
- 3 of meer oranje scores wijzen *waarschijnlijk vaker* op een echte allergische reactie.

ROOD

- Objectieve symptomen; geven hoogstwaarschijnlijk een echte allergische reactie aan;
- Als een van deze symptomen optreedt, is dat een reden om de provocatie te stoppen.

Hoofdstuk 9. Beleid na de provocatie

Vragen

- Hoe vaak faalt introductie na een negatieve provocatie?
- Wat is de optimale begeleiding na de provocatie en wat is de rol van de diëtist daarbij?

9.1 Achtergrond

Succesvol beleid na provocatie

Patiënten met vermeende of bewezen voedselallergie hebben angst voor een allergische reactie bij accidentele inname, hebben een verminderde kwaliteit van leven en vermijden producten, met als gevolg het risico van tekorten aan belangrijke voedingsstoffen in de voeding, en geven mogelijk meer geld uit voor alternatieve voeding (1-5). Vanwege deze nadelige gevolgen van voedselallergie is het van belang dat bij twijfel over de diagnose voedselallergie met zekerheid wordt vastgesteld of uitgesloten. De enige test die dat met voldoende zekerheid kan doen, is de voedselprovocatie.

Een provocatie is pas geslaagd als de uitkomst ervan een succesvol vervolg krijgt. Een succesvol vervolg op een provocatie met een negatieve uitkomst houdt in dat de patiënt het allergeen met succes en blijvend introduceert. Het beleid moet er dan ook op gericht zijn om de kans van falen van de introductie zo klein mogelijk te maken.

Een succesvol vervolg op een provocatie met een positieve uitkomst is een beleid dat ertoe leidt dat de patiënt het voedingsmiddel waarvoor hij allergisch is, weet te vermijden zonder dat dit tot tekorten in de voeding leidt of tot overdreven vermijdingsgedrag vanwege angst op een accidentele inname. Bij dit beleid horen ook instructies aan de patiënt over hoe te handelen bij een reactie volgend op accidentele inname.

Enquête

Om meer inzicht te krijgen in de tevredenheid van patiënten met het huidige beleid na provocatie, is een enquête gehouden onder patiënten en ouders van patiënten die een provocatie ondergingen. De enquête is gestuurd naar 1.600 leden van de Stichting Voedselallergie (SVA) en 1.216 leden van het Nederlands Anafylaxie Netwerk (NAN.) De link naar de digitale enquête is getwitterd naar 950 volgers van de SVA. In totaal hebben 418 personen de enquête ingevuld. De respons was 11% (19% als de 950 twittervolgers niet meegerekend worden). Omdat niet bekend is welk percentage van de aangeschrevenen van NAN en SVA tot die doelgroep behoorden, is het werkelijke responspercentage mogelijk veel hoger. Van de 418 personen die de enquête invulden, onderging 33% zelf de provocatie en begeleidde 64% hun eigen kind en 3% een kind van wie hij niet de ouder was.

In de enquête is gevraagd: “Is het u duidelijk is geworden na de provocatie of u of uw kind wel of niet allergisch was voor het voedingsmiddel dat is getest tijdens de voedselprovocatie?” Voor 91% (283/ 311) van de respondenten bleek het na de provocatie duidelijk of er een allergie aanwezig was voor het geprovoceerde voedingsmiddel; 63% (196/ 311) gaf aan voldoende begeleiding te hebben gekregen na de provocatie bij het vermijden of herintroduceren van het geprovoceerde voedingsmiddel; 66% (205/310) van de patiënten, ouders of wettelijke begeleiders, gaf aan zich veiliger en zekerder te voelen over wat wel of niet gegeten mag worden na de provocatie.

9% van de patiënten gaf aan dat de uitkomst van de provocatie voor hen niet duidelijk was. Dit sluit aan bij de ervaring van de werkgroep. Om allerlei redenen lukt het soms niet om patiënten te overtuigen van het wel of juist niet aanwezig zijn van allergie, ondanks dat de uitkomst van de provocatie duidelijk was. Daarnaast is in en onbekend aantal gevallen de provocatie niet goed beoordeelbaar.

Op de vraag: “Kreeg u goede begeleiding bij herintroductie of vermijden van de voeding na de provocatie?” antwoordde 37% nee. Deze respondenten geven dus aan behoefte te hebben aan betere begeleiding na de provocatie. Dit vormt de belangrijkste motivatie voor de werkgroep om in de richtlijn ook adviezen op te nemen over het beleid na een provocatie.

Rol diëtist bij beleid na provocatie

De enquête aan 246 leden van de NVvA en de NVK-SKA is door 83 personen beantwoord, onder wie 78 artsen; 71 van de 78 artsen vroegen ook voedselprovocaties aan. In een aantal ziekenhuizen spelen diëtisten met specifieke kennis op het gebied van voedselallergie een belangrijke rol bij de begeleiding van voedselallergische patiënten. Van de 71 artsen die de enquête invulden, gaf 61% aan dat er een diëtist zat in her provocatieteam. 75% van de artsen schakelde de diëtist regelmatig in, 10% zelden. 63% van de artsen vraagt de diëtist om de patiënt na de provocatie te begeleiden bij de herintroductie of eliminatie van voeding.

De uitkomsten van beide enquêtes maken duidelijk dat er behoefte is aan betere begeleiding na provocatie. Ook blijkt dat niet iedereen de beschikking heeft over diëtistische ondersteuning. Daarom is het gewenst dat wordt aangegeven wanneer de diëtist met zijn specifieke kennis echt een meerwaarde heeft.

In het vervolg van dit hoofdstuk wordt nagegaan hoe vaak introductie na een negatieve provocatie faalt en hoe vaak dit is op basis is van reacties tijdens introduceren. Daarna wordt aangegeven welke mogelijkheden de arts heeft om de patiënt na een provocatie te begeleiden. Voor negatieve provocaties wordt aangegeven hoe de kans op ernstige reacties tijdens introductie en de kans dat milde allergische of subjectieve klachten tot een falende herintroductie leiden, kunnen worden verkleind.

Ook wordt besproken welke adviezen en instructies de patiënt moet krijgen bij een positieve provocatie en wanneer inzet van een diëtist aan te bevelen is.

9.2 Methode

Vóórkomen en redenen van falen van de introductie

Bij de werkgroepleden waren meerdere studies bekend waarin nagaan is hoe vaak introductie na een negatieve provocatie is geslaagd en waarin de redenen van falen worden gemeld. Via de referenties in deze artikelen is nog gekeken of er meer relevante literatuur is.

Begeleiding na een negatieve provocatie

Er zijn geen studies gedaan waarin is gekeken of verschillende introductieprocedures na een negatieve provocatie tot verschillende succespercentages leidt wat betreft blijvende introductie.

Behoeft aan begeleiding en informatie bij voedselallergie en meerwaarde van de diëtist

Er is een recente Engelse studie gevonden waarin de behoefte aan informatie, ondersteuning en begeleiding van moeders van kinderen met een allergie is geïnventariseerd, alsmede de rol die de diëtist hierbij kan spelen (35).

Begeleiding na een positieve provocatie

Er zijn geen studies gedaan die de vraag kunnen beantwoorden of verschillen in beleid na een positieve provocatie leiden tot verschillen in volwaardigheid van het eliminatiedieet en in frequentie van voorkomen van accidentele reacties.

Meerwaarde van de diëtist bij de begeleiding na een positieve of negatieve provocatie

Er zijn geen studies gedaan waarbij gekeken is of begeleiding door artsen, verpleegkundigen of diëtisten leidt tot verschillen in percentages patiënten die niet introduceren of die reageren na accidentele inname.

9.3 Bespreking wetenschappelijke literatuur

Voorkomen en redenen falen introductie

Er zijn 5 studies gevonden waarin gekeken werd welk percentage patiënten na een negatieve provocatie het getest allergeen niet introduceerde en hoe vaak het falen berustte op klachten tijdens de herintroductie.

In het Erasmus MC in Rotterdam is in een retrospectief onderzoek bij 157 kinderen (0-18 jaar) die in totaal 188 provocaties ondergingen, onderzoek gedaan naar de introductie van koemelk, kippenei, hazelnoot en

pinda na een negatieve provocatie en naar de factoren die de introductie beïnvloedden (6). De kinderen of de ouders/verzorgers kregen een uitgebreide lijst met vragen over de voedselprovocatietest, de dieetadviezen en het optreden van reacties tijdens de introductie. Het bleek dat bij 28% van de kinderen met een negatieve provocatie de voeding niet was geïntroduceerd of slechts eenmalig was gegeven. Koemelk en kippenei werden beter geïntroduceerd dan pinda en hazelnoot. De introductie was significant beter als arts of diëtist had geadviseerd hoe de introductie het beste kon plaatsvinden. Bij een kwart van de patiënten werd aangegeven dat het voedingsmiddel niet blijvend was geïntroduceerd vanwege klachten tijdens introductie.

In het UMC Utrecht is in 2014 door middel van interviews retrospectief onderzocht hoeveel kinderen na een negatieve pindaprovocatie thuis inderdaad pinda hebben geïntroduceerd (7). 33 van de 103 kinderen met een negatieve pindaprovocatie (32%) bleken pinda toch niet te hebben geïntroduceerd. Weigering van pinda's en pindabevattende voeding (33%) en klachten gerelateerd aan pinda-inname (33%) waren de meest voorkomende oorzaken van het falen van introductie.

In een studie in het Jeroen Bosch ziekenhuis in Den Bosch uit 2013 (8) bleek dat bij 60 van de 76 kinderen met een negatieve DBPGVP met koemelk de thuisintroductie van melk succesvol te zijn verlopen. Van 2 kinderen hadden de ouders geweigerd tot introductie over te gaan, bij 3 kinderen had verdere introductie niet plaatsgevonden en bij 9 kinderen (12%) kwamen de klachten na introductie terug.

Uit een onderzoek uitgevoerd in Geneve uit 2006 (9) bleek dat 18 van de 71 geënquêteerde patiënten (25,4%) met een negatieve provocatie het betreffende voedingsmiddel niet hadden geïntroduceerd. Vooral de introductie van pinda werd vaak nagelaten.

In een Franse enquête bij kinderen uit 2009 (10) bleek blijvende introductie niet te hebben plaatsgevonden bij 17% van de kinderen met een negatieve provocatie. Zes ouders rapporteerden milde (nooit ernstige) klachten tijdens de introductie. Bij 37% van de families was de angst voor een reactie bij inname verdwenen, bij 17% was nog steeds frequent sprake van angst voor een reactie na accidentele inname, onafhankelijk van de aanwezigheid van allergie voor andere voedingsmiddelen.

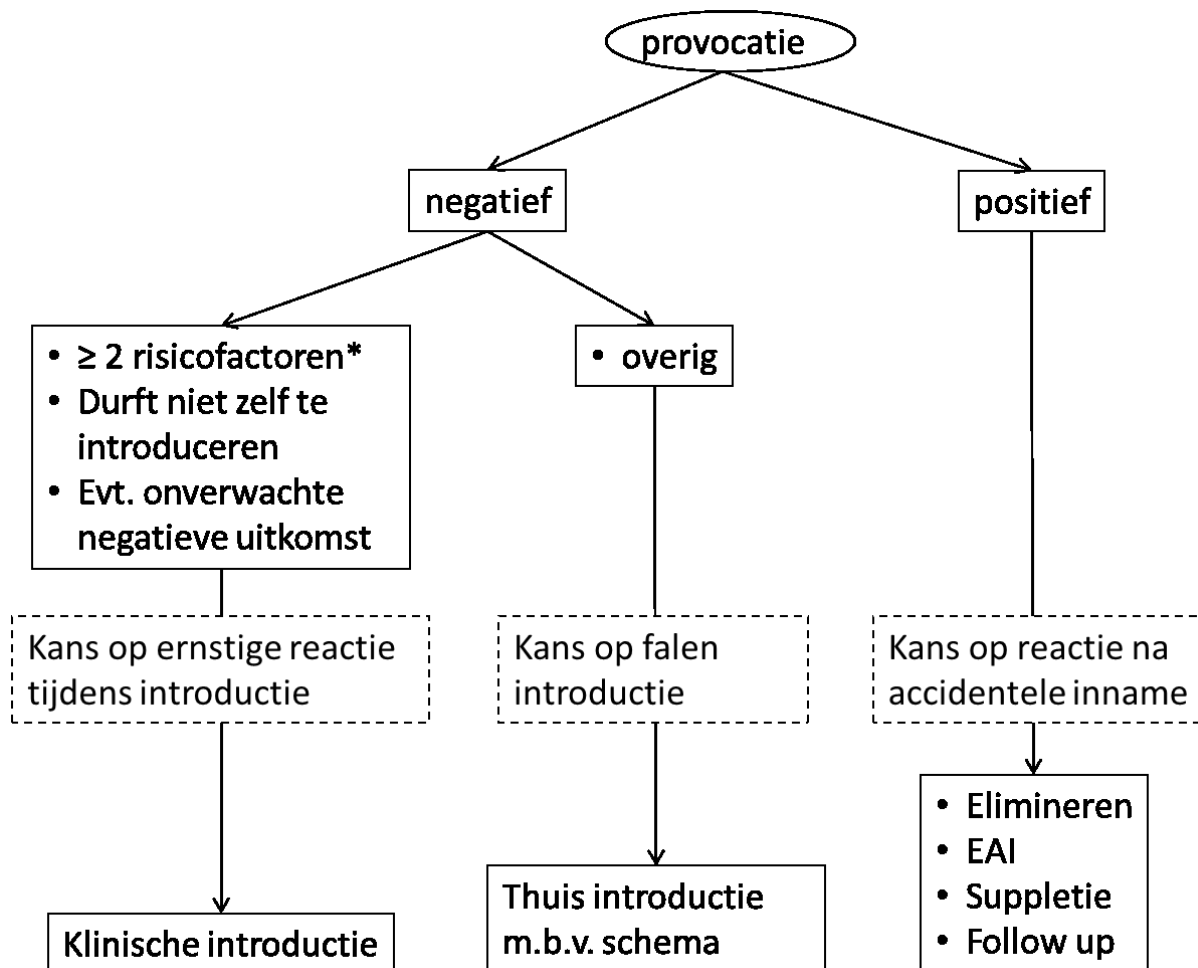
Behoefte aan begeleiding en informatie bij voedselallergie en meerwaarde van de diëtist

In de Engelse studie (35) werden 3 focusgroepen samengesteld, elk bestaande uit 3 tot 7 moeders met kinderen met voedselallergie (in totaal 17 moeders van 19 allergische kinderen). In elke focusgroep werd aan de hand van 6 thema's, die de verschillende vormen van ondersteuning door de diëtist bestreken, de factoren geïnventariseerd die leidden tot meerwaarde van begeleiding door de diëtist. De 6 thema's betroffen: 'help mijn kind te beschermen en gezond te leven', 'maak van mij een expert', 'verschaf mij tips en adviezen om te zorgen dat er een zo normaal mogelijk leven geleid kan worden', 'help mijn kind zijn onafhankelijkheid te bevorderen', 'help me mijn aanpak van de allergie van mijn kind te verdedigen', 'geef me emotionele ondersteuning'.

Het bleek dat de moeders de ondersteuning van de diëtist met betrekking tot genoemde thema's waardevol vonden. De moeders vonden dat ze door de ondersteuning beter in staat waren om hun kinderen een volwaardige voeding te geven, allergenen adequaat te vermijden en een zo normaal mogelijk leven te leiden (35).

9.4 Expert opinion

Op basis van *expert opinion* kan de keuze tussen introductie thuis met behulp van een introductieschema en klinische introductie volgens onderstaand schema (figuur 9.1) gemaakt worden. Klinische introductie valt aan te raden als de patiënt 2 of meer van de in hoofdstuk 5 bij de aanbevelingen genoemde risicofactoren (36) heeft.



Figuur 9.1. Beslisschema beleid na provocatie

*Risicofactoren: provocatie met pinda- of noot; gereageerd op lage dosis, sporen of na indirect contact; astma of reactie met astma na inname; jonge volwassenen of adolescent (vanaf leeftijd van 12 jaar).
EAI: epinefrine auto-injector.

9.5 Conclusie

Uit de besproken literatuur en de enquête blijkt dat het beleid na provocatie ruimte biedt voor verbetering. Uit de vijf besproken studies blijkt dat zonder gestandaardiseerde begeleiding bij bijna een derde van de patiënten het voedingsmiddel niet blijvend wordt geïntroduceerd. Uit de enquête gehouden onder patiënten die een provocatie ondergingen of hun begeleiders, bleek dat 9% de uitkomst van de provocatie niet duidelijk vond en dat 37% de begeleiding na provocatie te kort vond schieten. Het is aannemelijk dat onduidelijkheid en niet-optimale begeleiding de kans op succesvolle introductie verkleinen en die op accidentele inname vergroten, maar dat is verder niet onderzocht.

Er is geen conclusie mogelijk over het optimale beleid na provocatie en over de wie het beste de patiënt kan begeleiden na de provocatie. Er is namelijk geen onderzoek gepubliceerd waarin de gewenste en ongewenste uitkomsten van de verschillende vormen van beleid met elkaar vergeleken zijn en waarin onderzocht is welke zorgprofessionals het best toegerust zijn voor het begeleiden van patiënten met een negatieve provocatie.

9.6 Van bewijs naar aanbeveling

9.6.1 Kwaliteit van bewijs

De kwaliteit van het bewijs is laag. Er zijn 6 niet gerandomiseerde studies gevonden die niet op kwaliteit zijn beoordeeld.

9.6.2 Balans van voordelen en nadelen

Als een provocatie negatief uitvalt, bestaat nog altijd de kans dat de uitslag fout-negatief is. Reden van een fout-negatieve uitkomst van een DBPGVP kunnen zijn: de laatste dosisstap is niet voldoende; bij de verwerking tot provocatiemateriaal heeft het allergeen zijn allergeniciteit (gedeeltelijk) verloren; de matrix waarin het allergeen zich bevindt, beïnvloedt de drempel waarbij de patiënt reageert; en afwezigheid van relevante cofactoren tijdens de provocatie. In hoofdstuk 7 zijn de studies besproken waarin de oorzaken van fout-negatieve uitkomsten zijn beschreven.

9.6.3 Patiëntperspectief en perspectief van de professional

9.6.3.1 Optimaal beleid na negatieve provocatie

Ook na een negatieve provocatie kan een patiënt nog acuut reageren tijdens introductie. Om ernstige reacties tijdens provocaties te voorkomen, kunnen de patiënten met het hoogste risico het beste een klinische introductie ondergaan. Onder klinische introductie wordt hier verstaan het onder professioneel toezicht toedienen van het allergeen in pure vorm (niet verwerkt in een matrix) in één of een beperkt aantal stappen.

Vooraf patiënten met allergie voor pinda of noten, patiënten die op lage doses hebben gereageerd, adolescenten en jong volwassenen en patiënten met astma hebben de hoogste kans op ernstig reageren in de thuissituatie (36). Daaruit kwam het advies voort om patiënten met 2 of meer van deze risicofactoren een epinefrine auto-injector voor te schrijven. Dezelfde criteria kunnen gebruikt worden bij de beslissing om een klinische introductie te adviseren ter vermijding van ernstige reacties in de thuissituatie.

Bij patiënten die geen risico lopen op ernstige reacties, faalt introductie ook geregeld. De redenen van falen lopen uiteen van opvlammen van eczeem, verergeren van chronische buikklachten en milde of subjectieve klachten tijdens introductie tot angst. Om de kans op succesvolle introductie te vergroten, kan een introductieschema worden gebruikt. Daarin wordt per dag aangegeven hoeveel van het allergeen en in welke vorm de patiënt kan innemen om uiteindelijk tot volledige introductie te komen. De laagste dosisstappen van het schema zijn lager dan de hoogste dosisstappen van de provocatie, de hoogste dosis is hoger dan de laatste stap van de provocatie. Belangrijk is dat het schema vooraf besproken wordt en dat de patiënt contact kan opnemen als tijdens de introductie klachten optreden. Er kan gebruik worden gemaakt van standaardschema's, eventueel aangepast aan de individuele behoefte.

Mocht introductie om wat voor reden dan ook niet lukken en elimineert de patiënt het betreffende allergeen, dan kan het dat patiënt in tussentijd weer allergisch is geworden. Geadviseerd wordt om na meer dan 1 jaar eliminatie de provocatie te herhalen, om het risico op ernstige reacties tijdens een verlate introductie of accidentele inname thuis te voorkomen (11).

9.6.3.2 Optimaal beleid na positieve provocatie

Op basis van ervaring is de werkgroep van mening dat als de diagnose voedselallergie is bevestigd – door een positieve provocatie of gebaseerd op de combinatie van een verdachte anamnese en sensibilisatie voor het allergeen –, de begeleiding moet bestaan uit een aantal adviezen aan de patiënt, zodat hij zelf het risico op accidentele inname goed kan schatten, en instructies over snel en adequaat handelen bij een reactie op accidentele inname.

Daarnaast moet nagegaan worden of de voeding door de eliminatie onvolwaardig is geworden en moet alternatieve voeding of het gebruik van supplementen geadviseerd worden bij dreigende tekorten. Tenslotte moeten er afspraken gemaakt worden over re-evaluatie van de allergie. Wat betreft melk- en eiallergie is het advies om dat jaarlijks te doen. Een lage initiële graad van sensibilisatie en snelle afname van de mate van sensibilisatie over de jaren zijn geassocieerd met sneller bereiken van tolerantie voor melk en ei (30-33). Wat betreft pinda- en notenallergie kan dat minder frequent.

De concrete adviezen en instructies zoals die volgens de werkgroep gegeven kunnen worden, zijn hieronder opgesomd. Afhankelijk van de situatie zijn niet in alle gevallen alle adviezen van toepassing.

- Leg de patiënt uit hoe hij de kans op accidentele inname zo klein mogelijk kan maken, door te wijzen op risicovolle situaties en voedselproducten en door hem te leren hoe etiketten te interpreteren;
- Ga na of de patiënt door de eliminatie het risico loopt op tekorten in de voeding wat betreft energie, vezels, vitamines en mineralen;
- Geef aan welke alternatieve voedingsmiddelen patiënt kan nemen en welke supplementen voor het aanvullen van eventuele tekorten in de voeding;
- Leg uit hoe de patiënt een allergische reactie kan herkennen;
- Geef instructies over hoe en wanneer de epinefrine auto-injector moet worden gebruikt en over wat te doen na gebruik ervan. Leg dit vast in een behandelplan;
- Maak een medisch paspoort en geef specifieke adviezen als de patiënt naar het buitenland gaat;
- Maak afspraken over de intervalanamnese en over herhaling van het sensibilisatieonderzoek om na te gaan of de allergie nog actueel is:
 - De meeste allergische kinderen worden in de loop van de jaren tolerant voor melk, ei en soja. Geadviseerd wordt dan ook om bij allergie voor melk, ei of soja jaarlijks het sensibilisatieonderzoek te herhalen en na te gaan of er nog reacties zijn geweest na accidentele inname. Bij afnemende sensibilisatiegraad en bij ontbreken van gedocumenteerde reacties ondanks persistente sensibilisatie is het aan te bevelen om de provocatie te herhalen;
 - Bij pinda- en notenallergie is het handig de allergie opnieuw te evalueren vlak voor het naar de basisschool gaat op 4 jarige leeftijd, vlak voordat het naar het voorgezet onderwijs gaat op 12 jarige leeftijd;
- Bied psychosociale hulp aan patiënten en ouders of begeleiders van patiënten die als gevolg van de voedselallergie veel stress ervaren, niet goed met de voedselallergie omgaan of veel sociale belemmeringen ondervinden (36);
- Wijs op het bestaan van patiëntenorganisaties als de Stichting Voedselallergie en het Nederlandse Anafylaxie Netwerk, die veel nuttige informatie kunnen geven aan patiënten, een eigen blad uitgeven, patiënten met elkaar in contact brengen en lezingen organiseren.

9.6.3.3 Meerwaarde van diëtist bij begeleiding na positieve of negatieve provocatie

De diëtist heeft specifieke kennis van de potentiële aanwezigheid van (verborgen) allergenen in de voeding, van de wetgeving aangaande het vermelden van allergenen op etiketten en van alternatieve voeding en supplementen die de patiënt kan innemen bij dreigende tekorten. De diëtist kan ook hulp bieden bij de (her)introductie van voeding. Omdat dergelijke kennis vaak niet bij andere zorgprofessionals aanwezig is, wordt geadviseerd de diëtist in te schakelen als deze kennis noodzakelijk is voor het geven van goede begeleiding. Bij de aanbevelingen wordt aangegeven wanneer de diëtist van meerwaarde is.

Het is wenselijk dat de allergische patiënt een eenduidig advies krijgt over hoe om te gaan met etiketten waarop staat dat het product sporen kan bevatten van een bepaald allergeen of dat het wordt gemaakt in een fabriek waar ook bepaalde allergenen worden verwerkt. In de werkgroep bestaat geen consensus over de aard van het advies. Omdat er allergische reacties op producten met dergelijke etiketten kunnen voorkomen (13-15), adviseren sommige artsen hun patiënten om etiketten met “kan sporen bevatten” te mijden. Anderen stellen dat er geen wet is die fabrikanten verplicht dergelijke zaken op etiketten te vermelden, zodat het vermijden slechts schijnveiligheid biedt, en dat het elimineren van meer producten dan nodig is, de kans op onvolwaardige voeding vergroot. Geadviseerd wordt om ten minste in het eigen behandelteam overeenstemming te bereiken over de te geven adviezen en om patiënten te wijzen op risicovolle situaties.

Patiënten lopen de grootste kans op reageren tijdens accidentele inname (21-27):

- Als de drempel waarbij ze reageren laag is;
- Als ze astma of een koortsende ziekte hebben;
- Als ze iets eten in het buitenland, in een restaurant of op een feest bij anderen;
- Na het eten van producten die zijn gekocht bij kleinschalige producenten of bij cateraars;

- Na het eten van bepaalde producten die grotere hoeveelheden sporen kunnen bevatten, zoals donkere chocolade, Aziatische producten, muesli en mueslirepen en suikerwaren.

De kans op een reactie lijkt in aanwezigheid van deze risicofactoren hoger dan wanneer een patiënt zonder astma met een hogere drempelwaarde een in een supermarkt gekocht voedselproduct inneemt van een bekend merk van een grote fabrikant van voedingswaren. Bij het geven van adviezen kan hier rekening mee worden gehouden.

Het komt nog vaak voor dat patiënten vergeten hun epinefrine auto-injector mee te nemen wanneer ze buiten de deur gaan en als ze de pen wel bij zich hebben, die te laat gebruiken. Met goede herhaalde adviezen valt hier nog winst te behalen

9.6.3.4 Rol van diëtist

De werkgroep is van mening dat na een provocatie een in allergie geschoolde verpleegkundige, diëtist of arts de patiënt kan begeleiden. De diëtist heeft specifieke kennis die van toegevoegde waarde is in de in de volgende situaties:

- Als de patiënt een allergeen moet vermijden waardoor de voeding onvolwaardig dreigt te worden wat betreft energie, vitaminen, vezels of mineralen. Het betreft vooral patiënten die allergisch zijn voor tarwe, melk of meerdere allergenen. Een diëtist kan uitrekenen wat de tekorten zijn en advies geven over de beste manier om ze aan te vullen;
- Als de patiënt allergenen moet vermijden die in heel veel producten voorkomen, waardoor de kans op accidentele inname is vergroot. Het betreft allergenen als tarwe, melk, ei, noten, pinda's, soja, lupine en noten. Een diëtist kan de patiënt uitleggen hoe etiketten moeten worden geïnterpreteerd en adviseren welke alternatieve ingrediënten in recepten gebruikt kunnen worden, welke supplementen te gebruiken en waarop te letten bij reizen naar het buitenland;
- Bovendien kan de diëtist ingezet worden om patiënt of zijn ouders of begeleiders te ondersteunen in de communicatie met derden aangaande de voedselallergie, om patiënt en gezin te helpen een zo normaal mogelijk leven te leiden, om de patiënt te leren zo onafhankelijk mogelijk te zijn en om psychische ondersteuning te bieden.

9.6.4 Middelenbeslag en haalbaarheid

Bij een positieve provocatie kan het vervolg er als volgt uitzien. De werkgroep is van mening dat het bespreken van de uitkomst van de provocatie met de patiënt door zijn behandelend arts alleen niet voldoende is. Uit de enquête blijkt dat een derde van de patiënten behoefte heeft aan betere begeleiding. Dat geeft aan dat er ruimte is voor verbetering.

Patiënten met voedselallergie hebben een verminderde kwaliteit van leven, geven meer geld uit aan alternatieve voedingsproducten en lopen het risico dat hun voeding onvolwaardig is. Het is daarom van belang dat de patiënt een voedingsmiddel gaat introduceren als allergie ervoor is uitgesloten. Uit onderzoek en praktijkervaringen is bekend dat dit lang niet altijd gebeurt. Om de kans van slagen op een veilige introductie te verhogen is soms intensievere begeleiding nodig. De arts kan nacontrole doen, introductie thuis aanbevelen volgens een bepaald schema, een klinische introductie adviseren of verwijzen naar een diëtist. De werkgroep is van mening dat het efficiënt inzetten van de verschillende middelen en inschakelen van diëtisten de slagingskans verhoogd kan worden en dat de kosten van de intensievere begeleiding opwegen tegen de kosten die de patiënt maakt als hij het betreffende allergeen blijft vermijden.

Als de patiënt echt allergisch blijkt, dan is vaak intensievere begeleiding gewenst door een in voedselallergie gespecialiseerde diëtist. De meerwaarde van de diëtist is dat deze na kan gaan of de patiënt door de eliminatie risico loopt op bepaalde tekorten in de voeding, kan aangeven hoe deze tekorten kunnen worden aangevuld, alternatieve voeding ter vervanging van het allergene product kan adviseren en kan uitleggen hoe de patiënt etiketten moet interpreteren. Deze specifieke kennis is over het algemeen onvoldoende aanwezig bij artsen. De werkgroep is van mening dat de extra kosten van het inzetten van een diëtist zich in veel gevallen van voedselallergie terug betaalt, ook al is dat niet in maat en getal valt uit te drukken.

9.7 Aanbevelingen

Beleid na negatieve provocatie

Aanbeveling 28

Aanbevolen wordt om na een provocatie met een negatieve uitkomst het voedingsmiddel klinisch te introduceren als er een kans is op een ernstige reactie tijdens introductie. De in hoofdstuk 5 genoemde criteria om onderscheid te maken tussen patiënten met hoge en een lage kans op ernstig reageren tijdens provocatie, kunnen worden toegepast bij de beslissing om voor klinische introductie te kiezen.

Aanbevolen wordt de introductie in de volgende gevallen klinisch te laten verlopen:

- Als de patiënt 2 of meer van de volgende risicofactoren (36):
 - Mogelijke pinda- of notenallergie. Dit criterium vervalt als er geen sensibilisatie is voor hazelnoot of pinda allergenen geassocieerd met ernstig reageren blijkend uit afwezigheid van sensibilisatie voor Ara h2, Cor a9 en 14 en een sensibilisatie voor boompollen (zie hoofdstuk 5);
 - Eerdere reactie op lage dosis, sporen of indirect contact;
 - Astma of reactie met astma na inname;
 - Jongvolwassenen en adolescenten (vanaf 12 jaar).
- Als de arts verwacht had dat de patiënt wel zou reageren, bijvoorbeeld vanwege een verdachte anamnese en aangetoonde sensibilisatie voor het geprovoceerde allergeen;
- Als de patiënt het niet aandurft om thuis te introduceren.

Rationale

Ook als de patiënt een negatieve provocatie heeft, is er is nog een kans dat de uitslag fout-negatief is. De redenen daarvan zijn besproken in hoofdstuk 6. Als de test fout-negatief is en de patiënt nog een kans loopt op een ernstige reactie, dan kan de introductie veiligheidshalve het beste in de kliniek plaatsvinden. Er is echter geen onderzoek gepubliceerd waarin onderzocht is hoe groot de kans op ernstig reageren tijdens introductie en naar de mogelijkheid om die kans in te schatten.

De werkgroep adviseert om voor de beslissing of de introductie klinisch of thuis kan plaatsvinden, dezelfde criteria te gebruiken als die waarmee onderscheid wordt gemaakt tussen hoogrisico- en laagrisicoprovocaties (zie hoofdstuk 5). Ook hier geldt dat patiënten zonder astma bij wie de sensibilisatie voor pinda of hazelnoot waarschijnlijk berust op kruisallergie, een uitzondering op de regel vormen; als de provocatie bij een dergelijke patiënt negatief is, dan hoeft introductie niet klinische plaats te vinden.

Aanbevolen wordt de klinische introductie ten minste 24 uur na de provocatie te laten plaatsvinden, met een schema dat uit een beperkt aantal stappen bestaat en waarbij de laagste stap een stuk hoger is dan de laagste stap van de provocatie en de laatste stap hoger dan de laatste stap van het provocatieschema of gelijk aan een leeftijdsadequate portie.

Vaak wordt ervoor gekozen om bij elke toediening van allergeen in het ziekenhuis te spreken van provocatie. Hier wordt er echter voor gekozen om te spreken van klinische introductie en niet van open provocatie. Het klinische-introductieschema bevat immers minder stappen en een ander doseerschema dan een OVP of DBPGVP.

Aanbeveling 29

Aanbevolen wordt om na een provocatie met een negatieve uitkomst het voedingsmiddel te introduceren met behulp van een thuisintroductieschema. Daarbij dienen ook afspraken gemaakt te worden met wie de patiënt contact op kan nemen bij vragen of klachten tijdens introductie. Geadviseerd wordt ongeveer 3 maanden na introductie een controle afspraak te plannen om na te gaan of de patiënt het voedingsmiddel blijvend geïntroduceerd heeft.

Rationale

Om te voorkomen dat een allergeen na een negatieve provocatie niet blijvend wordt geïntroduceerd, wordt aanbevolen de patiënt verder te begeleiden tijdens de introductie. Redenen waarom blijvende introductie vaak faalt, zijn aversie of blijvende angst om het voedingsmiddel uit te proberen, milde of subjectieve klachten, opvlammen van eczeem en verergering van al langer bestaande buikklachten, die de patiënt toeschrijft aan inname van het voedingsmiddel tijdens introductie. De werkgroep verwacht dat het percentage succesvolle introducties verhoogd kan worden als de patiënt begeleidt wordt met een thuisintroductieschema, hoewel bewijs hiervoor ontbreekt.

Aanbevolen wordt om een thuisintroductieschema te gebruiken waarbij het voedingsmiddel bij voorkeur in een pure en voor de patiënt acceptabele vorm wordt genuttigd, in toenemende hoeveelheid, verspreid over meerder dagen tot op de laatste dag een leeftijdadequate portie wordt genomen. Er zijn verschillende thuisintroductieschema's in omloop; voorbeelden zijn bijgevoegd (bijlage 9.1). De schema's zijn niet gevalideerd en elk schema heeft zijn voor- en nadelen. De bijgevoegde schema's dienen dan ook alleen als voorbeeld.

Geadviseerd wordt om met de patiënt afspraken te maken met wie hij contact kan opnemen als er problemen ontstaan tijdens de introductie. Dit kan de arts, een verpleegkundige, doktersassistente, diëtist of huisarts zijn, zolang deze persoon maar op de hoogte is van de situatie en ervaring heeft met voedselallergie.

Tot slot wordt aanbevolen om altijd na drie tot zes maanden na te gaan of blijvende introductie is gelukt. Als dat niet het geval is, dan kan dan nog nagegaan worden wat de reden is van het vermijden en kan aanvullend beleid worden ingesteld.

Beleid na positieve provocatie

Aanbeveling 30

De werkgroep beveelt aan in het geval van een positieve uitkomst van de provocatie de patiënt het volgend te adviseren:

- hoe hij in het dagelijks leven het beste het allergeen kan vermijden, zodat de kans op accidentele inname zo gering mogelijk is;
 - hoe hij moet handelen bij een allergische reactie bij accidentele inname;
 - alternatieve voeding of supplementen te adviseren als de voeding onvolwaardig is of dreigt te worden als gevolg van het elimineren van een allergeen.
- (zie voor een volledige lijst van adviezen onder 9.6.3.2).

Rol van diëtist bij beleid na provocatie

Aanbeveling 31

Aanbevolen wordt een diëtist in te zetten in situaties waarin de patiënt als gevolg van het elimineren van één of meerdere allergenen het risico loopt op tekorten in de voeding en bij verhoogd risico op accidentele inname in geval van allergenen die in veel producten aangetroffen kunnen worden (zie voor een volledige lijst onder 9.6.3.4).

Rationale

De diëtist heeft specifieke kennis en kan eventuele tekorten in de voeding berekenen op basis van gedetailleerde analyse van de inname en kan adviseren hoe de tekorten kunnen worden aangevuld. Tevens heeft de diëtist kennis van de regelgeving over etikettering en van de potentiële aanwezigheid van kleine hoeveelheden allergeen, zodat de diëtist de patiënt kan leren risicovolle situaties te herkennen en leert hoe etiketten te interpreteren.

9.8 Literatuur

1. Goossens NJ, Flokstra-de Blok BM, Meulen GN van der, Arnlinde MH, Asero R, Barreales L, et al. Health-related quality of life in food-allergic adults from eight European countries. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2014;113:63-8.
2. Flokstra-de Blok BM, Dubois AE. Quality of life measures for food allergy. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1014-20.
3. Bouman DE, Kneepkens CMF. Groeiachterstand als gevolg van vermeende voedselovergevoeligheid. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:2314-7.
4. Smits-Wintjens VE, Zwart P, Brand PLP. Veronderstelde koemelkeiwitovergevoeligheid bij excessief huilende zuigelingen: gewenste en ongewenste effecten van een eliminatiedieet. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:2285-7.
5. Le TM, Zijlstra WT, Opstal EY van. Food avoidance in children with adverse food reactions: Influence of anxiety and clinical parameters. *Pediatr Allergy Immunol* 2013;24:650-5.
6. van der Valk JP, van Wijk RG, Vergouwe Y, de Jong NW Failure of introduction of food allergens after negative oral food challenge tests in children. *Eur J Pediatr*. 2015 Aug;174(8):1093-9
7. Erp FC van, Boot J, Knulst AC, et al. Reintroduction failure after negative peanut challenges in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25:580-5.
8. Dambacher WM, Kort EH de, Blom WM, Houben GF, Vries E de. Double-blind placebo-controlled food challenges in children with alleged cow's milk allergy: prevention of unnecessary elimination diets and determination of eliciting doses. *Nutr J* 2013;12:22.
9. Flammarion S, Santos C, Romero D, Thumerelle C, Deschildre A. Changes in diet and life of children with food allergies after a negative food challenge. *Allergy* 2010;65:797-8.
10. Eigenmann PA, Caubet JC, Zamora SA. Continuing food-avoidance diets after negative food challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:601-5.
11. Flinterman AE, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel-Koomen CA, Pasmans SGMA. Acute allergic reactions in children with AEDS after prolonged cow's milk elimination diets. *Allergy* 2006;61:370-4.
12. Vlieg-Boerstra J, Dubois AEJ, Heide S van der, et al. Ready-to-use introduction schedules for first exposure to allergenic foods in children at home. *Allergy* 2008;63:903-9.
13. Awaxuhara H, Kawai H, Baba M. Antigenicity of the proteins in soy lecithin and soy oil in soybean allergy. *Clin Exp Allergy* 1998;28:1559-64.
14. Crotty MP, Taylor SL. Risks associated with foods having advisory milk labeling. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:935-7.
15. Remington BC, Baumert JL, Marx DB, Taylor SL. Quantitative risk assessment of foods containing peanut advisory labeling. *Food Chem Toxicol* 2013;62:179-87.
16. Turner PJ, Kemp AS, Campbell DE. Advisory food labels: consumers with allergies need more than "traces" of information. *BMJ* 2011;343:d6180.
17. Taylor SL, Hefle SL. Food allergen labeling in the USA and Europe. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:186-90.
18. Ben-Shoshan M, Sheth S, Harrington D, Soller L. Effect of precautionary statements on the purchasing practices of Canadians directly and indirectly affected by food allergies. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:1401-4.
19. Mills E, Valovirta E, Madsen C, et al. Information provision for allergic consumers – where are we going with food allergen labelling? *Allergy* 2004;59:1262-8.
20. Humieres J, Wal JM. EU regulation: what's new in terms of labelling of food allergens? *Allergy*. 2004;59:1259 –1261.
21. Furlong TJ, DeSimone J, Sicherer SH. Peanut and tree nut allergic reactions in restaurants and other food establishments. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:867-70.
22. Sicherer SH, Furlong TJ, DeSimone J. Self-reported allergic reactions to peanut on commercial airliners. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:186-9.
23. Leftwich J, Barnett J, Muncer K. The challenges for nut-allergic consumers of eating out. *Clin Exp Allergy* 2011;41:243-9.
24. Kemp SF, Lockey RF. Peanut anaphylaxis from food cross-contamination. *JAMA* 1996;275:1636-7.
25. Sheth SS, Wasserman S, Kagan R, et al. Role of food labels in accidental exposures in food-allergic individuals in Canada. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010;104:60-5.

26. Hefle SL, Furlong TJ, Niemann L, Lemon-Mule H, Sicherer S, Taylor SL. Consumer attitudes and risks associated with packaged foods having advisory labeling regarding the presence of peanuts. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:171-6.
27. Ford LS, Taylor SL, Pacenza R, Food allergen advisory labeling and product contamination with egg, milk, and peanut *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:384-5.
28. Macadam C, Barnett J, Roberts G. What factors affect the carriage of epinephrine auto-injectors by teenagers? *Clin Exp Allergy* 2011;41:243-9.
29. Sampson MA, Muñoz-Furlong A, Sicherer SH. Risk-taking and coping strategies of adolescents and young adults with food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1440-5.
30. 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.
31. Gugten AC van der, Den Otter M, Meijer Y, et al. Usefulness of specific IgE levels in predicting cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;121:531-33.
32. 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 allerg, *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:387-91.
33. Bishop LM, Hill DJ, Hosking CS. Natural history of cow milk allergy: clinical outcome. *Pediatrics* 1990;116:862-7.
34. MacKenzie H, Grundy J, Glasbey G, Dean T, Venter C. Information and support from dietary consultation for mothers of children with food allergies. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;114:23-9.
35. Polloni L, Lazzarotto F, Bonaguro R, Toniolo A, Celegato N, Muraro A. Psychological care of food-allergic children and their families: an exploratory analysis. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:87-90.
36. Boeve MM, Rottier BL, Mandema JM, Rings EH, Kieboom JK, Dubois AE. Anafylaxie door pinda en notenallergie bij 2 kinderen: aanbevelingen voor beleid. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;151:602-6.



Thuisintroductie Pinda na voedselprovocatietest bij uw kind; informatie voor ouders

Deze folder geeft u informatie over de thuisintroductie Pinda na de voedselprovocatietest bij uw kind. U leest wat een thuisintroductie is, hoe dit werkt, wanneer u moet starten. En wat u moet doen als er reacties optreden bij uw kind.

Wat is thuisintroductie Pinda?

Een thuisintroductie is het introduceren van voeding in de thuissituatie. U gaat weer beginnen om pinda, pindakaas of andere producten met pinda toe te voegen aan het dieet van uw kind.

Wanneer start u met thuisintroductie Pinda?

Heeft uw kind de provocatietest met pinda zonder allergische verschijnselen doorlopen? Dan is het belangrijk dat u thuis pinda, pindakaas en andere producten met pinda weer gaat toevoegen aan het dieet. Er zijn aanwijzingen dat het belangrijk is om regelmatig gebruik te maken van pinda(kaas) of andere producten met pinda zodat er niet opnieuw een allergie wordt opgebouwd.

Hoe gaat thuisintroductie?

- De introductie vindt thuis plaats. U begint zo snel mogelijk nadat de arts de uitslag van de provocatietest van uw kind met u heeft besproken. Begin op een doordeweekse dag in verband met de bereikbaarheid van huisarts/ ziekenhuis bij een eventuele reactie bij uw kind. U kunt overdag makkelijker overleggen en uw kind kan, als het nodig is, door een arts worden gezien;
- Start alleen als uw kind in goede conditie is, dus geen last heeft van verkoudheid, hoesten, benauwdheid, diarree, buikklachten e.d.;
- Start alleen als uw kind de afgelopen week geen vaccinatie heeft gekregen;
- Start in de ochtend of vroege middag met de thuisintroductie.

Wat moet u doen als er reacties optreden?

Als er tijdens de thuisintroductie reacties optreden, stopt u meteen met de introductie en neemt u contact op met het Dagziekenhuis voor kinderen.

De volgende reacties kunnen optreden:

Een milde reactie: uitslag of roodheid in het gezicht of over het lichaam, buikpijn, spugen, diarree.

Stop de thuisintroductie en neem telefonisch contact op met het ziekenhuis over wat u moet doen.

Een ernstige reactie: zwelling van tong, mond of gezicht, benauwdheid, verminderd bewustzijn.

Stop de thuisintroductie, dien adrenaline toe met de adrenaline auto-injector als u die in uw bezit heeft, en bel 112.

Wilt u overleggen over de thuisintroductie van uw kind?

Als u wilt overleggen over de thuisintroductie van uw kind, dan belt u

tijdens kantooruren: Dagziekenhuis voor Kinderen: telefoonnummer: 020-5665857

buiten kantooruren: Dienstdoende arts van de Kindergeneeskunde: telefoonnummer: 020-5669111

Dag	Schema thuisintroductie pinda
1	1/3 halve pinda
2	3 halve pinda's of 1,5 g Calvé pindakaas of 1,5 blokje brood met Calvé pindakaas*
3	10 halve pinda's of 5 g Calvé pindakaas of 5 blokjes brood met Calvé pindakaas
4	30 halve pinda's of 1 boterham met Calvé pindakaas

*Snijd 1 boterham in vieren. Snijd elke boterham weer in vieren voor 16 blokjes

Als het schema 'thuisintroductie pinda' goed doorlopen is kunnen pinda's en pindabevattende producten naar behoefte gebruikt worden. Dit zijn bijvoorbeeld pindakaas, doppinda's en satésaus.

Heeft u nog vragen?

Heeft u nog vragen over het schema 'Thuisintroductie pinda'? Dan neemt u contact op met uw behandelende arts via de polikliniek Kindergeneeskunde, telefoonnummer: 020-5668000.

Emma Kinderziekenhuis AMC/ Allergologie
Emma Infotheek - Patiëntenvoorlichting

Niet allergisch voor pinda *Weer pinda eten*

Je hebt bij ons een pinda-provocatie test gedaan. Uit de test blijkt dat je niet allergisch bent voor pinda. Daarom mag je thuis weer pinda(producten) gaan eten. Dat gaat stap voor stap. In het begin mag je een klein beetje pinda eten. Daarna steeds een beetje meer.

Je start zo snel mogelijk in de week na de provocatietest. Volg het schema hieronder. Daarin staat precies hoe je per dag op moet bouwen.

Als je pinda's eet. Eet dan alleen pure pinda's. Dat wil zeggen: gebruik alleen pinda's die afzonderlijk verpakt zijn (de pinda mag niet in contact geweest zijn met een andere nootsoort zoals bijvoorbeeld uit een notenmix).

Introductieschema Pinda

Dag	Hoeveelheid
1	1/8 boterham met Calvé pindakaas
2	1/4 boterham met Calvé pindakaas
3	½ boterham met Calvé pindakaas
4	1 boterham met Calvé pindakaas
5	2 boterhammen met Calvé pindakaas
6	5 pinda's
7	10 pinda's

Wat moet je nog meer weten?

- Begin alleen als je in goede conditie bent. Dus niet als je last hebt van verkoudheid, hoesten, benauwdheid, diarree, buikklachten e.d.
- Start op een doordeweekse dag met het gebruik van pinda's. Als je een reactie krijgt, kun je altijd even overleggen met je huisarts of met het ziekenhuis.
- Start in de ochtend of vroege middag met eten van pinda's. Als je een reactie krijgt, dan kan er overdag iets gedaan worden.
- Misschien krijg je in het begin klachten (spugen, darmkrampen, diarree, huiduitslag) nadat je een product met pinda hebt gegeten. Ga dan één stap terug in het schema. Blijven de klachten bestaan, stop de introductie en bespreek dit in de reeds geplande telefonische afspraak met je eigen dokter.
- Als je geen klachten hebt nadat je het schema hebt doorlopen, mag je weer zelf bepalen wanneer en hoeveel pindaproducten je eet.

Als je nog vragen hebt over het introductieschema, kan je een telefonische afspraak maken met de diëtist via het secretariaat: 088-7556609.

Copyright: afdeling kindardiëtetiek UMC Utrecht (WKZ) 2012

Thuisintroductie Melk na voedselprovocatietest bij uw kind; informatie voor ouders

Deze folder geeft u informatie over de thuisintroductie Melk na de voedselprovocatietest bij uw kind. U leest wat een thuisintroductie is, hoe dit werkt, wanneer u moet starten. En wat u moet doen als er reacties optreden bij uw kind.

Wat is thuisintroductie Melk?

Een thuisintroductie is het introduceren van voeding in de thuissituatie. U gaat weer beginnen om melk en melkproducten toe te voegen aan het dieet van uw kind.

Wanneer start u met thuisintroductie Melk?

Heeft uw kind de provocatietest met koemelk zonder allergische verschijnselen doorlopen? Dan is het belangrijk dat u thuis melk en melkproducten weer gaat toevoegen aan het dieet. Er zijn aanwijzingen dat het belangrijk is om regelmatig gebruik te maken van melkproducten of kaas zodat er niet opnieuw een allergie wordt opgebouwd.

Hoe gaat thuisintroductie?

- De introductie vindt thuis plaats. U begint zo snel mogelijk nadat de arts de uitslag van de provocatietest van uw kind met u heeft besproken. Begin op een doordeweekse dag in verband met de bereikbaarheid van huisarts/ ziekenhuis bij een eventuele reactie bij uw kind. U kunt overdag makkelijker overleggen en uw kind kan, als het nodig is, door een arts worden gezien;
- Start alleen als uw kind in goede conditie is, dus geen last heeft van verkoudheid, hoesten, benauwdheid, diarree, buikklachten e.d.;
- Start alleen als uw kind de afgelopen week geen vaccinatie heeft gekregen;
- Start in de ochtend of vroege middag met de thuisintroductie.

Wat moet u doen als er reacties optreden?

Als er tijdens de thuisintroductie reacties optreden, stopt u meteen met de introductie en neemt u contact op met het Dagziekenhuis voor kinderen.

De volgende reacties kunnen optreden:

Een milde reactie: uitslag of roodheid in het gezicht of over het lichaam, buikpijn, spugen, diarree.

Stop de thuisintroductie en neem telefonisch contact op met het ziekenhuis over wat u moet doen.

Een ernstige reactie: zwelling van tong, mond of gezicht, benauwdheid, verminderd bewustzijn.

Niet allergisch voor koemelk *Weer koemelk gebruiken*

Uw kind heeft bij ons een koemelk-provocatietest gedaan. Uit de test blijkt dat uw kind niet allergisch is voor koemelk. Daarom mag u hem of haar weer voeding met koemelk of koemelkbevattende zuigelingenvoeding (opvolgmelk) gaan geven. Dat gaat stap voor stap. In het begin een klein beetje koemelk. Daarna steeds een beetje meer.

Weegt uw kind meer dan 10 kg?

Dan kunt u overstappen op de gewone koemelk*, tenzij de dokter of diëtist iets anders heeft geadviseerd.

* *Koemelk*: Voor kinderen tot 4 jaar adviseren wij volle koemelk en vanaf 4 jaar halfvolle koemelk.

Weegt uw kind minder dan 10 kg?

Dan geeft u koemelkbevattende opvolgmelk, nr.2.** Uw kind krijgt dan een volwaardige voeding. Voor een gezonde voeding is niet meer dan 500 ml (3 bekers) zuigelingenvoeding / opvolgmelk of koemelk per dag nodig.

** *Koemelkbevattende zuigelingenvoeding / opvolgmelk*: Op het blik staat hoeveel maatschepjes nodig zijn voor 100 ml voeding. Volg het aangegeven schema. Meestal is de verhouding: 3 maatschepjes + 90 ml water = 100 ml voeding.

U start zo snel mogelijk in de week na de provocatietest. Volg het schema hieronder. Daarin staat precies hoe u het gebruik van koemelk per dag op moet bouwen

Voeding maken

Maak de voeding voor 24 uur klaar zoals beschreven in onderstaand schema en bewaar deze in de koelkast. Roer de voeding goed door voordat u die uitschenkt. De koemelkbevattende zuigelingenvoeding(poeder) of koemelk vermengt zich dan goed met de oude dieetvoeding.

Introductieschema

Dag	Huidige (dieet) voeding (ml)*	Te introduceren voeding (ml)**
1	470	30
2	440	60
3	400	100
4	300	200
5	200	300
6	100	400
7	-	500

*Met huidige (dieet) voeding bedoelen we koemelk vervangende voeding

**Te introduceren voeding voor uw kind is:

Wat moet u nog meer weten?

- Begin alleen als uw kind in goede conditie is. Dus niet als uw kind last heeft van verkoudheid, hoesten, benauwdheid, diarree, buikklachten e.d.
- Start op een doordeweekse dag met het gebruik van koemelk. Als uw kind een reactie krijgt, kunt altijd even overleggen met de huisarts of met het ziekenhuis.
- Misschien krijgt uw kind in het begin klachten (spugen, darmkrampen, diarree, huiduitslag) nadat u voeding met koemelk hebt gegeven. Ga dan één stap terug in het schema. Blijven de klachten bestaan, stop de introductie en bespreek dit in de al geplande telefonische afspraak met je eigen dokter.
- Als uw kind geen klachten krijgt, nadat het schema is doorlopen, mag uw kind ook naar behoefte andere producten met koemelk gebruiken, zoals yoghurt, vla en kaas.

Als u nog vragen hebt over het introductieschema, kunt u een telefonische afspraak maken met de diëtist via het secretariaat: 088-7556609.

Copyright: afdeling kindardiëtetiek UMC Utrecht (WKZ) 2012

Thuisintroductie Kippenei na voedselprovocatietest bij uw kind; informatie voor ouders

Deze folder geeft u informatie over de thuisintroductie Kippenei na de voedselprovocatietest. U leest wat een thuisintroductie is, hoe dit werkt, wanneer u moet starten. En wat u moet doen als er reacties optreden bij uw kind.

Wat is thuisintroductie Kippenei?

Een thuisintroductie is het introduceren van voeding in de thuissituatie. U gaat weer beginnen om kippenei of producten met kippenei toe te voegen aan het dieet van uw kind. Er zijn aanwijzingen dat het belangrijk is om regelmatig gebruik te maken van kippenei of producten met kippenei zodat er niet opnieuw een allergie wordt opgebouwd. De provocatie is uitgevoerd met hoog verhit ei, zoals verwerkt in koek, gebak, cake, brood, ovenschotels enzovoort, omdat dat het meest wordt gegeten. Hoog verhit ei geeft minder kans op allergische reacties dan hard gekookt ei en dat is weer in mindere mate dan laag verhit ei (gepasteuriseerd ei) zoals in de vorm van mayonaise, of rauw ei zoals dat voorkomt in cakebeslag.

De thuisintroductie wordt uitgevoerd met gekookt ei. Het is niet helemaal uitgesloten dat uw kind toch nog reageert op gekookt ei. Daarom begint deze introductie laag en wordt geleidelijk opgehoogd.

Hoe gaat thuisintroductie?

- De introductie vindt thuis plaats. U begint zo snel mogelijk nadat de arts de uitslag van de provocatie van uw kind met u heeft besproken. Begin op een doordeweekse dag in verband met de bereikbaarheid van huisarts/ ziekenhuis bij een eventuele reactie. U kunt overdag makkelijker overleggen en uw kind kan, als het nodig is, door een arts worden gezien;
- Start alleen als uw kind in goede conditie is, dus geen last heeft van verkoudheid, hoesten, benauwdheid, diarree, buikklachten e.d.;
- Start alleen als uw kind de afgelopen week geen vaccinatie heeft gekregen;
- Start in de ochtend of vroege middag met de thuisintroductie.

Wat moet u doen als er reactie optreden?

Als er tijdens de thuisintroductie reacties optreden, stopt u meteen met de introductie en neemt u contact op met het Dagziekenhuis voor kinderen.

De volgende reacties kunnen optreden:

Een milde reactie: uitslag of roodheid in het gezicht of over het lichaam, buikpijn, spugen, diarree.

Stop de thuisintroductie en neem telefonisch contact op met het ziekenhuis over wat u moet doen.

Een ernstige reactie: zwelling van tong, mond of gezicht, benauwdheid, verminderd bewustzijn.

Stop de thuisintroductie, dien adrenaline toe met de adrenaline auto-injector als u die in uw bezit heeft, en bel 112.

Wilt u overleggen over de thuisintroductie van uw kind?

Als u wilt overleggen over de thuisintroductie van uw kind, dan belt u

tijdens kantooruren: Dagziekenhuis voor Kinderen: 020-5665857

buiten kantooruren: Dienstdoende arts van de kindergeneeskunde: 020-5669111

Schema thuisintroductie kippenei

Introduceer ei aan de hand van bijgaande foto, waarop de hoeveelheden staan afgebeeld.



Afmeten:

Voor het afmeten van dosis 1 kunt u een scherp (aardappelschil) mesje gebruiken.

Voor het afmeten van de theelepeltjes met stukjes ei (doses 2 en 3) kunt u een setje maatlepeltjes gebruiken, verkrijgbaar bij een huishoudzaak. Dit setje bestaat uit lepeltjes van 1/8 "theelepeltje", 1/4 "theelepeltje", 1/2 "theelepeltje", 1 "theelepeltje" en 1 "eetlepeltje".

Dag	Dosis	Schema thuisintroductie kippenei
1	Dosis 1	Geef 1 brokje eiwit , zoals afgebeeld op de foto bij dosis 3.
	Dosis 2	Na een uur: geef 1/8 "theelepel" met geprakte stukjes eiwit en eigeel, zoals afgebeeld op de foto bij dosis 2.
2	Dosis 3	Geef ½ "theelepel" met geprakte stukjes eiwit en eigeel , zoals afgebeeld op de foto bij dosis 3.
	Dosis 4	Na een uur: geef 1/4 hard gekookt ei .
3	Dosis 5	Geef ½ hard gekookt ei .
4	Dosis 6	Geef 1 hard gekookt ei .

Als het schema 'Thuisintroductie Kippenei' goed doorlopen is kan kippenei en producten met kippenei naar behoefte gebruikt worden.

Uitzondering zijn producten met laag verhit ei (gepasteuriseerd) of producten met rauw ei. Deze zijn niet getest en kunnen eventueel nog allergische reacties geven bij uw kind. Gebruik deze alleen in overleg met de arts of diëtist. Dit zijn onder andere:

- Zacht gekookte ei
- Zacht gebakken ei
- Mayonaise, slasaus, fritessaus
- Filet americain
- Pudding, bavarois, mousses (luchtige toetjes), soufflés
- Buys Zoenen
- Advocaat
- Beslag met rauw ei
- Rauw ei

Heeft u nog vragen?

Heeft u vragen over het schema 'Thuisintroductie kippenei'? Dan neemt u contact op met uw behandelende arts via de polikliniek Kindergeneeskunde, telefoonnummer 020-5668000.

Emma Kinderziekenhuis AMC/ Allergologie
Emma Infotheek - Patiëntenvoorlichting

Thuisintroductie Hazelnoot na voedselprovocatietest bij uw kind; informatie voor ouders

Deze folder geeft informatie over de thuisintroductie Hazelnoot na de voedselprovocatietest bij uw kind. U leest wat de thuisintroductie is, hoe dit werkt, wanneer u moet starten. En wat u moet doen als er reacties optreden bij uw kind.

Wat is thuisintroductie Hazelnoot?

Een thuisintroductie is het introduceren van voeding in de thuissituatie. U gaat weer beginnen om de hazelnoot of andere producten met hazelnoot toe te voegen aan het dieet van uw kind.

Wanneer start u met thuisintroductie Hazelnoot?

Heeft uw kind de provocatietest met hazelnoot zonder allergische verschijnselen doorlopen? Dan is het belangrijk dat u thuis hazelnoot weer gaat toevoegen aan het dieet. Er zijn aanwijzingen dat het belangrijk is om regelmatig gebruik te maken van hazelnoot of producten met hazelnoot zodat er niet opnieuw een allergie wordt opgebouwd.

Hoe gaat thuisintroductie?

- De introductie vindt thuis plaats. U begint zo snel mogelijk nadat de arts de uitslag van de provocatie van uw kind met u heeft besproken. Begin op een doordeweekse dag in verband met de bereikbaarheid van huisarts/ ziekenhuis bij een eventuele reactie bij uw kind. U kunt overdag makkelijker overleggen en uw kind kan, als het nodig is, door een arts worden gezien.
- Start alleen als uw kind in goede conditie is, dus geen last heeft van verkoudheid, hoesten, benauwdheid, diarree, buikklachten e.d.;
- Start alleen als uw kind de afgelopen week geen vaccinatie heeft gekregen;
- Start in de ochtend of vroege middag met de thuisintroductie.

Wat moet u doen als er reacties optreden?

Als er tijdens de introductie reacties optreden, stop dan meteen met de introductie en neemt u contact op met het Dagziekenhuis voor kinderen.

De volgende reacties kunnen optreden:

Een milde reactie: uitslag of roodheid in het gezicht of over het lichaam, buikpijn, spugen, diarree.

Stop de thuisintroductie en neem telefonisch contact op met het ziekenhuis over wat u moet doen.

Een ernstige reactie: zwelling van tong, mond of gezicht, benauwdheid, verminderd bewustzijn.

Stop de thuisintroductie, dien adrenaline toe met de adrenaline auto-injector als u die in uw bezit heeft, en bel 112.

Wilt u overleggen over de thuisintroductie van uw kind?

Als u wilt overleggen over de thuisintroductie van uw kind, dan belt u

tijdens kantooruren: Dagziekenhuis voor Kinderen: telefoonnummer 020-5665857

buiten kantooruren: Dienstdoende arts van de Kindergeneeskunde: telefoonnummer 020-5669111

Dag	Schema thuisintroductie hazelnoot
1	1/5 hazelnoot of 1 ½ gram Nutella (let op – bevat melk) voor ongeveer 1/8 snee brood*
2	2 hazelnoten of 15 gram Nutella (let op – bevat melk) voor ongeveer 1 ruim besmeerde boterham
3	7 hazelnoten
4	20 hazelnoten

*Snijd 1 boterham in vieren. Snijd elke ¼ boterham weer in tweeën voor 8 blokjes

De hazelnoten mogen ook worden vermalen of vermengd door ander voedsel.

Als het schema 'thuisintroductie hazelnoot' goed doorlopen is, kunnen hazelnoten en hazelnootbevattende producten, zoals hazelnootpasta (o.a. Nutella of andere merken - kunnen melk bevatten) en chocolade met hazelnoot (kan melk bevatten) naar behoefte gebruikt worden.

Heeft u nog vragen?

Heeft u vragen over het schema 'thuisintroductie hazelnoot'? Dan neemt u contact op met uw behandelende arts via de polikliniek Kindergeneeskunde, telefoonnummer 020-5668000.

Emma Kinderziekenhuis AMC/ Allergologie
Emma Infotheek - Patiëntenvoorlichting

Thuisintroductie Cashewnoot na voedselprovocatietest bij uw kind; informatie voor ouders

Deze folder geeft u informatie over de thuisintroductie Cashewnoot na de voedselprovocatietest bij uw kind. U leest wat de thuisintroductie is, hoe dit werkt, wanneer u moet starten. En wat u moet doen als er reacties optreden bij uw kind.

Wat is thuisintroductie Cashewnoot?

Een thuisintroductie is het introduceren van voeding in de thuissituatie. U gaat weer beginnen om cashewnoot of andere producten met cashewnoot toe te voegen aan het dieet van uw kind.

Wanneer start u met de thuisintroductie Cashewnoot?

Heeft uw kind de provocatietest met cashewnoot zonder allergische verschijnselen doorlopen? Dan is het belangrijk dat u thuis cashewnoot weer gaat toevoegen aan het dieet. Er zijn aanwijzingen dat het belangrijk is om regelmatig gebruik te maken van cashewnoot of producten met cashewnoot zodat er niet opnieuw een allergie wordt opgebouwd.

Hoe gaat thuisintroductie?

- De introductie vindt thuis plaats. U begint zo snel mogelijk nadat de arts de uitslag van de provocatietest van uw kind met u heeft besproken. Begin op een doordeweekse dag in verband met de bereikbaarheid van huisarts/ ziekenhuis bij een eventuele reactie bij uw kind. U kunt overdag makkelijker overleggen en uw kind kan, als het nodig is, door een arts worden gezien;
- Start alleen als uw kind in goede conditie is, dus geen last heeft van verkoudheid, hoesten, benauwdheid, diarree, buikklachten e.d.;
- Start alleen als uw kind de afgelopen 2 weken geen vaccinatie heeft gekregen;
- Start in de ochtend of vroege middag met thuisintroductie.

Wat moet u doen als er reacties optreden?

Als er tijdens de thuisintroductie reacties optreden, stopt u meteen met de introductie en neemt u dan contact op met het Dagziekenhuis voor kinderen.

De volgende reacties kunnen optreden:

Een milde reactie: uitslag of roodheid in het gezicht of over het lichaam, buikpijn, spugen, diarree.

Stop de thuisintroductie en neem telefonisch contact op met het ziekenhuis over wat u moet doen.

Een ernstige reactie: zwelling van tong, mond of gezicht, benauwdheid, verminderd bewustzijn.

Stop de thuisintroductie, dien adrenaline toe met de adrenaline auto-injector als u die in uw bezit heeft, en bel 112.

Wilt u overleggen over de thuisintroductie van uw kind?

Als u wilt overleggen over de thuisintroductie van uw kind, dan belt u

tijdens kantooruren: Dagziekenhuis voor Kinderen: telefoonnummer 020-5665857

buiten kantooruren: Dienstdoende arts van de Kindergeneeskunde: telefoonnummers 020-5669111

Dag	Schema thuisintroductie cashewnoot
1	1/5 cashewnoot
2	2 cashewnoten
3	6,5 cashewnoten
4	20 cashewnoten

De cashewnoten mogen ook worden vermalen of vermengd door ander voedsel.

Als het schema 'thuisintroductie cashewnoot' goed doorlopen is, kunnen cashewnoten en cashewnootbevattende producten, zoals cashewnotenpasta en pesto met cashewnoot naar behoefte gebruikt worden.

Heeft u nog vragen?

Heeft u nog vragen over het schema 'thuisintroductie cashewnoot'? Dan neemt u contact op met uw behandelende arts via de polikliniek Kindergeneeskunde, telefoonnummer 020-5668000.

Emma Kinderziekenhuis AMC/ Allergologie
Emma Infotheek - Patiëntenvoorlichting

Niet allergisch voor noten *Weer noten eten*

Je hebt bij ons een noten-provocatie test gedaan. Uit de test blijkt dat je niet allergisch bent voor noten. Daarom mag je thuis weer noten eten. Dat gaat stap voor stap. In het begin mag je een klein beetje noten eten. Daarna steeds een beetje meer.

Je start zo snel mogelijk in de week na de provocatietest. Volg het schema hieronder. Daarin staat precies hoe je per dag op moet bouwen.

Eet alleen pure noten. Dat wil zeggen: gebruik alleen noten die afzonderlijk verpakt zijn (de noot mag niet in contact geweest zijn met een andere nootsoort zoals uit een notenmix).

Je begint met:

Introductieschema

Dag	Introductie:
1	Sporen (=een piepklein beetje) toestaan
2	Sporen toestaan
3	Sporen toestaan
4	5 noten
5	10 noten

Wat moet je nog meer weten?

- Begin alleen als je in goede conditie bent. Dus niet als je last hebt van verkoudheid, hoesten, benauwdheid, diarree, buikklachten e.d.
- Start op een doordeweekse dag met het gebruik van noten. Als je een reactie krijgt, kun je altijd even overleggen met je huisarts of met het ziekenhuis.
- Start in de ochtend of vroege middag met eten van noten. Als je een reactie krijgt, dan kan er overdag iets gedaan worden.
- Misschien krijg je in het begin klachten (spugen, darmkrampen, diarree, huiduitslag) nadat je noten hebt gegeten. Ga dan één stap terug in het schema. Blijven de klachten bestaan, stop de introductie en bespreek dit in de reeds geplande telefonische afspraak met je eigen dokter.
- Als je geen klachten hebt nadat je het schema hebt doorlopen, mag je weer zelf bepalen wanneer en hoeveel noten je eet.

Als je nog vragen hebt over het introductieschema, kan je een telefonische afspraak maken met de diëtist via het secretariaat: 088-7556609.

Copyright: afdeling kindardiëtetiek UMC Utrecht (WKZ) 2012

Hoofdstuk 10. Instructies en adviezen voor patiënten en personeel betrokken bij provocaties

10.1 Achtergrond

In dit gedeelte wordt besproken welke instructies en informatie aan de patiënt gegeven kunnen worden voorafgaande aan de provocatie. Verder worden adviezen gegeven bedoeld voor degenen die betrokken zijn bij de aanvraag van de provocatie, het toedienen van het provocatiemateriaal en de behandeling van een reactie. Waar wordt gesproken over de patiënt, kunnen bij kinderen in plaats daarvan ook ouders of verzorgers, wettelijke vertegenwoordigers van de patiënt bedoeld zijn.

Er is geen wetenschappelijke onderbouwing te vinden voor deze individuele adviezen en instructies. De instructies en adviezen zijn volledig gebaseerd op ervaring van de werkgroepleden en op algemene adviezen in bestaande internationale richtlijnen. Bij verschil van inzicht is consensus verkregen.

Op een afdeling waar voedselprovocaties verricht worden, moet het duidelijk zijn voor de betrokken artsen, verpleegkundigen en doktersassistenten wie welke van de volgende taken heeft: observeren van de patiënt, toedienen van het provocatiemateriaal, interpretatie van de klachten voor en tijdens de provocatie, behandeling van een reactie, assistentie bij ernstige reacties.

Aangezien het uitvoeren van voedselprovocaties niet voorbehouden is aan een bepaald specialisme en er geen officieel erkende landelijke opleiding is tot allergieassistent of allergieverpleegkundige, kunnen de verschillende rollen door verschillende medici en gezondheidswerkers vervuld worden, zolang de wet BIG daar de ruimte voor laat. Altijd moet echter een ervaren arts de eindverantwoordelijkheid hebben; deze heeft ook de directe supervisie over alle andere betrokkenen tijdens de provocatie. Ieder die een bepaalde rol heeft, moet zich bekwaam achten voor het vervullen van die rol. Ook de superviserende arts moet overtuigd zijn van diens competentie.

10.2 Bij maken afspraak voor provocatie

Informatie aan patiënt

- Geadviseerd wordt de patiënt in te lichten over het doel, de duur, de locatie en de procedure van de provocatie. Het advies is om de informatie schriftelijk mee te geven of te verwijzen naar informatie betreffende de provocatie op een eigen website;
- Geadviseerd wordt van te voren met de patiënt overeen te komen dat hij instemt met de consequenties van de uitkomst van de provocatie. Meestal betekent dat herintroductie van voeding na een negatieve test en vermijden van het voedingsmiddel na een positieve test. Als de patiënt hiermee niet instemt, wordt provocatie afgeraden.

Instructies aan patiënt

- Geadviseerd wordt om de instructies te vermelden in de uitnodigingsbrief die naar de patiënt wordt gestuurd. Algemene informatie en belangrijke aandachtspunten met betrekking tot de voedselprovocatie kunnen het best verwoord worden in een patiëntenfolder of op een eigen website.
De volgende instructies kunnen gegeven worden:
 - Welke medicatie de patiënt van te voren moet stoppen en welke medicatie hij moet doorgebruiken. Sommige medicijnen, zoals astmamedicatie, moet vooral doorgebruikt worden, andere, zoals bètablokkers, moeten tijdelijk gestaakt worden (zie hoofdstuk 3);
 - De patiënt wordt verzocht om contact op te nemen als hij voorafgaande aan de provocatie ziek wordt of andere medicatie krijgt voorgeschreven, zodat nagegaan kan worden of de provocatie op de geplande dag door kan gaan;
 - Een uitgebreid ontbijt vlak voor de provocatie dient vermeden te worden omdat dit de opname van het provocatie materiaal kan beïnvloeden en de interpretatie van de uitkomst als klachten optreden. Nuchter aan een provocatie beginnen is ook niet wenselijk omdat dit kan maken dat iemand zich slap, duizelig of misselijk voelt tijdens de provocatie. De patiënt kan geadviseerd worden een licht ontbijt te

nuttigen de ochtend van de provocatie, qua hoeveelheid ongeveer de helft van de gebruikelijke hoeveelheid. Een licht ontbijt is een vetarm ontbijt met weinig voedingsvezel en bestaat bijvoorbeeld uit wit- of bruinbrood met jam, vruchtenhagel, magere vleeswaren, cottage cheese of Hüttenkäse (geen andere soorten kaas) met thee zonder melk;

- Tijdens de provocatie is het toegestaan water of thee zonder suiker en melk te drinken, maar men mag geen andere voedingsmiddelen eten of drinken tenzij de arts verwacht dat de patiënt (bijvoorbeeld een diabetespatiënt of een klein kind) door het langdurig nuchter zijn klachten kan krijgen. In die gevallen kan de arts toestaan dat de patiënt tussendoor wat te eet of drinkt. Geadviseerd wordt alleen vetarme voeding toe te staan, zoals een snee brood zonder beleg, een cracker, een plak ontbijtkoek of een stuk fruit of één gebruikelijke flesvoeding bij een zuigeling. Voeding met allergenen waarvoor andere patiënten die gelijktijdig geprovoceerd worden allergisch zijn, dient vermeden te worden.

Aanvraag door arts

- Als de arts die de provocatie aanvraagt, niet dezelfde is als degene die de provocatie begeleidt of superviseert, of als de gegevens uit het dossier tijdens de provocatie niet in de directe aanwezigheid van de patiënt kunnen zijn, dan is het handig om een gestandaardiseerde aanvraag te hebben. Een gestandaardiseerde aanvraag stelt degene die de provocatie begeleidt of superviseert snel in staat te controleren of het provocatiemateriaal en de dosisstappen overeenstemmen met de aanvraag (met name van belang als afgeweken wordt van de standaardreeks) en kennis te nemen van het doel van de provocatie. Relevante items op het aanvraagformulier kunnen zijn:
 - doel van provocatie;
 - aangaande de procedure: te testen allergeen, aantal dosisstappen, tijdsintervallen tussen stappen en uitslagen van sensibilisatie onderzoek;
 - aangaande medische gegevens: wel of geen astma, medicatiegebruik, overige allergieën;
 - gewenst observatieduur na de laatste dosisstap;
 - Indicatie voor infuus;
- Geadviseerd wordt van tevoren al aan de hand van het gewicht uit te rekenen welke hoeveelheden epinefrine, clemastine en steroïden gegeven zouden moeten worden;
- Het verdient aanbeveling ruim voor de geplande provocatiedag de aanvraag van de provocatie nogmaals te controleren, zodat verrassingen kunnen worden voorkomen. Gecontroleerd kan worden of het provocatiemateriaal besteld is, of de dosisstappen uitgerekend zijn, of de patiënt ingelicht is en of er geen contra-indicaties over het hoofd zijn gezien;
- Geadviseerd wordt om ten minste een interval van 7 dagen tussen de eerste en de tweede dag van een DBPGVP aan te houden, om te voorkomen dat een reactie op de eerste provocatiedag nog van invloed is op de uitkomst van de tweede dag.

10.3 Op de dag van provocatie

- In de periode tussen datum van afspraak en datum van provocatie kunnen relatieve of absolute contra-indicaties zijn ontstaan. De patiënt kan ziek geworden zijn of medicatie voorgeschreven hebben gekregen waardoor de provocatie niet meer kan doorgaan. Geadviseerd wordt daarom dat degene die de provocatie begeleidt vlak voor de provocatie dit nogmaals nagaat;
- Geadviseerd wordt nogmaals de procedure aan de patiënt uit te leggen, aan te geven wat wel en niet is toegestaan tijdens de provocatie en na te gaan of het doel van de provocatie duidelijk is;
- Tijdens de provocatie moet iemand die ervaren is in het herkennen van allergische klachten, de patiënt continu observeren;
- De patiënt moet geïnstrueerd worden om elke klacht te melden aan degene die de patiënt observeert;
- Geadviseerd wordt om voorafgaande aan de provocatie de hartfrequentie en bloeddruk van de patiënt te meten en om een piekflow of een flow-volumecurve te bepalen als de patiënt een voorgeschiedenis van astma heeft of verwacht wordt dat hij met benauwdheidsklachten kan reageren. Bij optreden van klachten kunnen deze bepalingen op indicatie herhaald worden;
- Als er meerdere provocaties tegelijk gedaan worden dienen maatregelen getroffen te worden dat kans op kruisbesmetting zo gering mogelijk is.

Observatie na laatste dosisstap

- Besloten is geen vaste observatietijden te adviseren, maar de observatieduur afhankelijk te laten zijn van anamnese, klachtenbeloop en behandeling tijdens de provocatie. De werkgroep adviseert de volgende observatietijden:
 - Als de patiënt na de laatste dosisstap geen klachten krijgt, adviseert de werkgroep de patiënt nog 2 uur te observeren. Als op basis van de anamnese verwacht wordt dat nog na 2 uur klachten kunnen optreden, dan wordt geadviseerd de observatieduur zolang te verlengen als de behandelend arts nodig acht. Deze observatie tijd is conform het advies in het PRACTALL consensus rapport uit 2012;
 - Bij een milde allergische reactie waarbij behandeling met epinefrine niet nodig was, adviseert de werkgroep de patiënt nog ten minste 2 uur te observeren nadat de klachten nagenoeg over zijn. De motivatie om deze observatieduur te adviseren, is dat in de ervaring van de werkgroepleden na behandeling van een allergische reactie de klachten na aanvankelijke afname soms toch weer sterk kunnen toenemen;
 - Bij een ernstige allergische reactie waarvoor behandeling met epinefrine nodig was, adviseert de werkgroep de patiënt nog ten minste 4 uur te observeren, nadat klachten nagenoeg over zijn. Een standaard observatietijd meer dan 6 uur na een ernstige reactie met als doel een bifasche reactie te ondervangen acht de werkgroep niet nodig. In een retrospectieve studie van Lee (2) werden in 1,5% (9/614) van de positieve provocaties een bifasische reactie gezien. In de meeste gevallen betrof het reacties waarbij de initiële reactie met epinefrine is behandeld. In de studie van Jarvinen (3) werd slechts in één geval een bifasische reacties gezien op 463 positieve provocaties. In een studie van Saleh-Langenberg gepresenteerd op het AAAAI congres in 2015 in Houston werd gevonden dat bij 8 (1 x op placebo dag) kinderen van de 1142 die een DBPGVP ondergingen er ernstige late reactie werd gezien voornamelijk bij kinderen die ook een initiële ernstige reactie hadden;
 - Bij een ernstige allergische reactie waarbij meer dan 1 dosis epinefrine nodig was of de klachten uren aanhielden, wordt aanbevolen de patiënt op te nemen en te observeren zolang de arts nodig acht;
- Geadviseerd wordt de patiënt schriftelijke informatie mee te geven waarin staat wat te doen en met wie contact op te nemen in het geval dat hij later toch nog klachten krijgt. Als bovengenoemde observatietijden worden aangehouden, acht de werkgroep de kans op late ernstige klachten thuis verwaarloosbaar. Een noodset hoeft om deze reden dan ook niet te worden meegegeven.

10.4 Na de provocatie

- De werkgroep adviseert dat een arts of degene die de provocatie begeleidde, één dag na het einde van de provocatie contact opneemt met de patiënt. Deze persoon kan dan nagaan of er late klachten waren. Met late klachten wordt hier bedoeld klachten die na de observatieperiode ontstonden en waarvan de patiënt denkt dat ze misschien nog het gevolg van de provocatie zijn;
- In het geval van een DBPGVP mag de blinding pas verbroken worden nadat nagegaan is of er late klachten waren en nadat de arts een conclusie heeft getrokken over de uitkomst van de afzonderlijke provocatiedagen. Op deze manier kan worden voorkomen dat voorkennis over wat welke dag is gegeven van invloed is op de interpretatie van de klachten;
- De arts die de provocatie heeft aangevraagd, bepaalt de uitkomst van de provocatie en bepaalt het vervolgbeleid.

10.5 Literatuur

1. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1260-74.
2. Lee J, Garrett JP, Brown-Whitehorn T, Spergel JM. Biphasic reactions in children undergoing oral food challenges. *Allergy Asthma Proc* 2013;34:220-6.
3. Järvinen KM, Amalanayagam S, Shreffler WG, Noone S, Sicherer SH, Sampson HA, Nowak-Wegrzyn A. Epinephrine treatment is infrequent and biphasic reactions are rare in food-induced reactions during oral food challenges in children. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1267-72.