

Nederlandse richtlijn voedselprovocatie

Dutch guideline on oral food challenges

Samenvatting

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.

Summary

The diagnosis food allergy is established in case of a recent immediate allergic reaction to a clearly identifiable allergenic food combined with sensitization to this allergenic food. In all other cases, a food challenge test is required to establish or reject the diagnosis of food allergy. Although the double-blind placebo-controlled food challenge (DBPCFC) test is considered the gold standard, false positive and false negative outcomes occur. The percentage of false positive outcomes is unknown because the outcomes of a DBPCFC test cannot be further confirmed by other tests. It is important to perform, if possible, double-blind challenges with recipes that have been validated for blinding and to use challenge procedures that have been proven safe in clinical practice, in order to reduce the risk of unwanted false positive and false negative outcomes and severe reactions during challenges. The national guideline of the Dutch Society of Allergology describes when challenges are indicated and contra-indicated, how food challenges are best conducted and how patients could best be managed and followed-up after the challenge tests have been completed.

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 (1,2). 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 (3). 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 allergeen 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 (4,5,6).

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 provocatiestudies. 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 (7,8).

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 (9,10,11).

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 kippeneiallergie.

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 DBPGVPs 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 (12,13). 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 (14). Bij aanwezigheid van 2 of meer van 4 risicofactoren op ernstig reageren, wordt geadviseerd een epinefrine auto-injector voor te schrijven (15). 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 van dit advies 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. 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 blinding, 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 (16,17,18).

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 (19,20,21).

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 tenminste 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 maag-darmstelsel, 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 doorgedaan kan worden. Deze PRACTALL-lijst is door de werkgroep in het Nederlands vertaald en wordt uitgedragen om de uniformiteit in Nederland te bevorderen (7,22).

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 geëncquêteerd werden na de provocatie, kwam naar voren dat tot een derde van de patiënten na een negatieve provocatie het geteste voedingsmiddel niet had geïntroduceerd (23). 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 (24). 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 tenminste nog 2 uur nadat de klachten nagenoeg over zijn en bij een ernstige reactie tenminste 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.

Referenties

1. Goossens NJ, Flokstra-de Blok BM, Meulen GN van der, Arnlind 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. Smits-Wintjens VE, Zwart P, Brand PLP. Veronderstelde koemelkeiwitovergevoeligheid bij excessief huilende zuigelingen: gewenste en ongewenste effecten van een eliminatiedieet. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2000;144:2285-7.
3. 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.
4. 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.
5. 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
6. 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.
7. 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.
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. 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.
10. 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.
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. 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.
13. 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.
14. Pumphrey RSH, Sturm G. Risk factors for fatal anaphylaxis. In: Moneret-Vautrin DA (red). *Advances in anaphylaxis management*. Londen: Future Medicine, 2014:32-48.

15. 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.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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
24. 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