



Voedselallergie: van diagnostiek naar diagnose

Sanne Huisman¹, Thuy-My Le², Marlies de Graaf³, Marike Stadermann⁴, Zana Tempels-Pavlica⁵, André Knulst²

Voedselallergie is een veelvoorkomend probleem. De dermatoloog krijgt hier ook regelmatig vragen over. Bijna 25% van de Nederlandse volwassenen denkt een voedselallergie te hebben, terwijl de daadwerkelijke prevalentie ongeveer 2% is. Een (vermeende) voedselallergie heeft een negatieve impact op de kwaliteit van leven door onder andere angst voor reacties, het volgen van een eliminatie dieet en het vermijden van sociale activiteiten. Een goede diagnose is dus essentieel. Aan de hand van 2 casussen bespreken we praktische adviezen bij het diagnosticeren van een voedselallergie alsmede recente ontwikkelingen in de literatuur.

CASUÏSTIEK

Patiënt A, een 15-jarige jongen, werd verwezen naar ons voedselallergie spreekuur om te beoordelen of zijn eerdere vastgestelde voedselallergieën nog relevant waren. Op 4-jarige leeftijd was een voedselallergie voor kippenei vastgesteld op basis van een positieve provocatie. Nadien had hij nooit meer

bewuste ingestie gehad van kippenei. Tevens werden sindsdien pinda en alle noten strikt vermeden vanwege sensibilisatie in het bloed (verhoogd specifiek IgE). Patiënt was verder vanaf babyleeftijd bekend met een uitgebreid atopisch eczeem (nu rustig), allergische rhinoconjunctivitis en astma. Er werd opnieuw aanvullend onderzoek verricht. De resultaten hiervan staan in tabel 1.

Tabel 1 – Het aanvullend onderzoek van patiënt A

sIgE = specifiek IgE

Allergeen	sIgE in kU/L (referentiewaarde 0 – 0.35 kU/L)
Kippen-eiwit	2.52
Pinda	10.1
Pinda Ara h 2*	7.6
Pinda Ara h 8*	2.22
Hazelnoot	2.6
Hazelnoot Cor a 1*	4.8
Hazelnoot Cor a 9*	0.10
Hazelnoot Cor a 14*	0.19
Cashewnoot	7.2
Pistachenoot	10.9
Amandel	2.00
Macadamianoot	0.17
Pecannoot	0.08
Paranoot	0.08
Walnoot	0.28

* PR-10 eiwitten

opslageiwitten

Op basis van de sensibilisatie voor kippeneiwit (sIgE 2.52 kU/L) kon een persisterende kippenei allergie niet uitgesloten worden. Een open provocatie met gekookt kippenei werd uitgevoerd op de dagbehandeling, waarbij kippenei in oplopende hoeveelheden werd ingenomen. Tijdens de provocatie traden geen klachten op. Een hazelnootprovocatie was tevens negatief. Een provocatie met pinda toonde klachten van urticaria, angio-oedeem en rhinitis. Een provocatie met cashewnoot toonde orale allergie symptomen (OAS), angio-oedeem en aanhoudende buikpijn. Gezien de frequente kruisreactiviteit tussen cashewnoot en pistachenoot en de sensibilisatie in het bloed voor pistachenoot (10,9 kU/L), was de kans op een allergie voor pistachenoot groot. Patiënt werd geadviseerd om pinda's, cashewnoten en pistachenoten te vermijden. De overige noten werden succesvol in de thuissituatie geherintroduceerd.

Patiënt B, een 71-jarige vrouw, kwam op ons spreekuur in verband met de wens tot nadere analyse van een mogelijke sojamelk allergie. Zij had tweemaal, binnen 5 minuten na het drinken van een glas sojamelk, allergische klachten ontwikkeld. De eerste keer bleven deze klachten beperkt tot een rhinoconjunctivitis welke goed reageerden op clemastine en dexamethason. De tweede keer ontstonden er klachten van

¹ Aios dermatologie, afdeling dermatologie/allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht

² Dermatoloog, afdeling dermatologie/allergologie, UMC Utrecht

³ (Kinder)dermatoloog, afdeling dermatologie/allergologie, UMC Utrecht

⁴ Kinderarts-allergoloog, afdeling kindergeneeskunde, UMC Utrecht

⁵ Internist-allergoloog, afdeling interne geneeskunde, Diaconessenhuis, Utrecht

Tabel 2 – Het aanvullend onderzoek van patiënt B
sIgE = specifiek IgE

Allergeen	Huidpriktest in mm	sIgE in kU/L (referentiewaarde 0 – 0.35 kU/L)
Berk	8 x 6	-
Kiwi	3 x 3	-
Soja gly m4 [*]	-	6.3
Pinda	10 x 10	0.67
Pinda ara h 2 [#]	-	0.00
Pinda ara h 6 [#]	-	0.00
Pinda ara h 8 [*]	-	7.7
Cashewnoot	0	0.00
Hazelnoot	10 x 10	9.7
Hazelnoot cor a1 [*]	-	16.5
Hazelnoot cor a 9 [#]	-	0.00
Hazelnoot cor a 14 [#]	-	0.00
Pecannoot	0	0.00
Walnoot	0	0.00

^{*} PR-10 eiwitten

[#] opslageiwitten

angio-oedeem, benauwdheid, braken en een bloeddrukdaling welke behandeld werden met adrenaline, dexamethason en clemastine. Patiënte vermeed tevens rauwe pinda's en noten vanwege een gevoel van zwelling in de keel. Het eten van pinda's en noten in bewerkte vorm, zoals satésaus en amandelspijs, ging zonder problemen. Patiënte at onbewerkte peer, kersen en kiwi met mate vanwege direct optredende jeuk in de oren en tintelingen aan de lippen. Patiënte was verder bekend met klachten van allergische rhinoconjunctivitis in de maanden maart tot en met mei. De resultaten van het aanvullend onderzoek staan in tabel 2.

Het aanvullend onderzoek toonde sensibilisatie voor soja gly m 4, pinda ara h 8 en hazelnoot cor a 1, zogenoemde PR-10 eiwitten die homolog zijn aan Bet v 1, het belangrijkste berkenpollen eiwit. Op basis van de anamnese en het aanvullend onderzoek werd geconcludeerd dat patiënt een voedselallergie had in het kader van het paraberksyndroom met daarbij milde klachten op pinda, noten, peer, kers en kiwi en een anafylactische reactie op sojamelk. Patiënte werd geadviseerd om alle zuivelproducten op basis van soja te vermijden. Voor de overige voedingsmiddelen waar patiënte klachten van had (pinda, noten en fruitsoorten) werd geadviseerd om bewerkte/verhitte producten te blijven eten omdat die geen klachten gaven en de rauwe producten te eten op geleide van de klachten. Daarnaast werd, vanwege de respiratoire en cardiovasculaire klachten op sojamelk, een noodset voorgeschreven bestaande uit antihistaminica en adrenaline auto-injector.

BESPREKING

Belang van anamnese bij diagnostiek van voedselallergie

Een voedselallergie betreft een ongewenste reactie van het immuunsysteem op een normaliter ongevaarlijk eiwit. Er kan

een onderscheid worden gemaakt tussen een primaire en een secundaire voedselallergie. Een primaire voedselallergie betreft een IgE-gemedieerde reactie direct tegen (eiwitten van) het betreffende voedingsmiddel. Een secundaire voedselallergie wordt ook wel een kruisallergie genoemd. Hierbij is er primair sensibilisatie voor pollen en door kruisreactiviteit kunnen er ook klachten optreden op bepaalde voedingsmiddelen. Het vaststellen of uitsluiten van een voedselallergie kan lastig zijn. Een verdenking op een voedselallergie begint bij een gedetailleerde anamnese. Men moet denken aan een voedselallergische reactie wanneer deze optreedt binnen korte tijd (binnen enkele minuten tot maximaal 2 uur) na ingestie van een voedingsmiddel, de klachten op het voedingsmiddel reproduceerbaar zijn en de klachten kenmerkend zijn voor een IgE-gemedieerde allergische reactie (zoals orale allergie klachten, rhinoconjunctivitis, urticaria, angio-oedeem, respiratoire klachten, gastro-intestinale klachten en/of bloeddrukdaling). Uit recent onderzoek is gebleken dat voor volwassenen en schoolgaande kinderen een voorgeschiedenis met allergische rhinoconjunctivitis en het hebben van orale allergie klachten (d.w.z. jeuk, tintelingen of gevoel van zwelling van lippen, mondholte of keel) de sterkste voorspellers zijn voor een IgE-gemedieerde voedselallergie voor plantaardige voedingsmiddelen. Daarentegen bleken geïsoleerde gastro-intestinale klachten niet gerelateerd aan een IgE-gemedieerde voedselallergie voor plantaardige voedingsmiddelen. [1,2]

In het geval van patiënt B is het na de anamnese al zeer waarschijnlijk dat haar klachten berusten op een voedselallergie. De klachten treden namelijk binnen enkele minuten na inname op, zijn reproduceerbaar, patiënt heeft een allergische rhinitis en de klachten (OAS, urticaria, dyspnoe en hypotensie) zijn kenmerkend voor een IgE-gemedieerde reactie.

Aanvullende diagnostiek bij verdenking op een voedselallergie

Sensibilisatie, dat wil zeggen de aanwezigheid van specifieke IgE-antistoffen tegen voeding (sIgE), kan worden aangetoond door middel van een huidpriktest of het bepalen van sIgE in het bloed. Vaak wordt zowel een huidpriktest als sIgE uitgevoerd, omdat de testen aanvullend zijn op elkaar (dwz soms is de ene test negatief, terwijl de andere test wel positief is) en daarnaast levert sIgE in het bloed soms meer informatie op over het mechanisme (primaire of secundaire voedselallergie). Het is belangrijk om te beseffen dat de aanwezigheid van sensibilisatie niet automatisch betekent dat iemand ook daadwerkelijk allergisch is voor het betreffende voedingsmiddel. Fout-positieve uitslagen komen vaak voor en kunnen onder andere veroorzaakt worden door klinisch irrelevante in-vitro kruisreactiviteit. Zo heeft bijvoorbeeld patiënt A een klinisch niet relevante sensibilisatie voor kippenei, hazelnoot en amandel. Het is dus belangrijk dat patiënten geen voedingsmiddelen gaan vermijden op basis van alleen sensibilisatie zonder een betekenisvolle anamnese.

Een dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie (DBPCVP) geldt als de gouden standaard voor het aantonen dan wel uitsluiten van een voedselallergie. Bij een DBPCVP wordt op de ene dag een placebo gegeven en op de andere dag

het suspecte voedingsmiddel in oplopende dosering. Hoewel een DBPCVP de gouden standaard is, kan volgens een recente Europese richtlijn in de dagelijkse praktijk gekozen worden voor een open provocatie (dus zonder een placebodag). [3] Door middel van een voedselprovocatie kan onderzocht worden of er daadwerkelijk sprake is van een voedselallergie, welke klachten er optreden en wat de drempelwaarde is waarbij er klachten optreden. Echter, provocaties zijn tijdsintensief, leiden soms tot ernstige reacties en zijn niet in elk ziekenhuis beschikbaar.

Inmiddels kan, in sommige gevallen, componentdiagnostiek het diagnostisch traject verbeteren. Met componentdiagnostiek wordt het bloed getest op specifieke allergene eiwitten, ook wel componenten genoemd. De belangrijkste componenten zijn onder andere PR-10 eiwitten die een rol spelen bij secundaire voedselallergie en opslageiwitten die geassocieerd zijn met een primaire voedselallergie. Bij kinderen met de verdenking op een pinda allergie kan door middel van het meten van sIgE tegen pinda Ara h 2 (een opslageiwit) de diagnose beter worden gesteld en zijn er daardoor minder voedselprovocaties nodig. In een onderzoek in een aantal Nederlandse tweede- en derdelijns centra zijn afkapwaarden gevonden voor Ara h 2 met een 100% negatief voorspellende waarde (Ara h 2 < 0,10 kU/l) en een 100% positief voorspellende waarde (Ara h 2 > 5,0 kU/L). [4] Hierbij is wel van belang te beseffen dat positief en negatief voorspellende waarden afhankelijk zijn van de prevalentie en de gevonden waarden dus niet zomaar gegeneraliseerd kunnen worden naar andere centra/de eerste lijn.

Natuurlijk beloop

Een allergie voor melk en/of kippenei is de meest voorkomende voedselallergie bij jonge kinderen. Meestal ontwikkelen deze allergieën zich in het eerste levensjaar. Op basis van een recente Europese cohort studie is gebleken dat 1 jaar na de gestelde diagnose 57% van de kinderen koemelk-tolerant is geworden. Tevens ontwikkelt 50 tot 89% van de kinderen met een bewezen kippenei-allergie tussen de 2 en 9 jaar een tolerantie voor kippenei. [5,6] Het is daarom van belang om kinderen te vervolgen, zodat ze niet onnodig lang kippenei of koemelk hoeven te vermijden. Patiënt A werd pas op 15-jarige leeftijd naar ons verwezen om zijn voedselallergie weer in kaart te brengen, waarschijnlijk was hij al langer daarvoor tolerant geworden voor kippenei.

Vroeger werd gedacht dat alleen kinderen met een koemelk- of kippenei-allergie tolerantie konden ontwikkelen en dat dit niet het geval is voor bijvoorbeeld een pinda-allergie. Recent onderzoek laat echter zien dat van de kinderen die op 1-jarige leeftijd een door provocatie bevestigde pinda-allergie hebben, 29% op 6-jarige leeftijd geen pinda-allergie meer heeft. [6]

Preventie van voedselallergieën

Patiënt A had op babyleeftijd een uitgebreid constitutioneel eczeem, wat een verhoogd risico geeft op het ontwikkelen van een voedselallergie. Tegenwoordig wordt, zeker bij zuigelingen met eczeem, vroege introductie (bij voorkeur op de leeftijd van 4 tot 8 maanden) van hoog-allergene voedingsmiddelen

zoals pinda en kippenei aangeraden om het risico op het ontstaan van een voedselallergie te verkleinen. [7] Uit onderzoek is namelijk gebleken dat kinderen met een verhoogd risico op het ontstaan van een pinda-allergie (o.a. kinderen met matig-ernstig eczeem) de kans op een pinda-allergie met 81% afneemt indien pinda tussen 4-11 maanden (bij voorkeur tussen 4-8 maanden) geïntroduceerd wordt. [7] Er zijn schema's voor pinda en kippenei van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde beschikbaar waarbij deze voedingsmiddelen in oplopende doseringen thuis geïntroduceerd kunnen worden. [8] Na een succesvolle introductie van het voedingsmiddel is daarna minimaal een wekelijkse inname van het voedingsmiddel van belang voor blijvende preventie van een voedselallergie.

Paraberksyndroom: meestal mild, maar niet altijd

Patiënt B bleek klachten te hebben in het kader van een paraberksyndroom. Deze berkenpollen-gerelateerde voedselallergie is de meest voorkomende voedselallergie in Nederland bij volwassenen. Hierbij is er primair sensibilisatie voor boompollen (o.a. berk) en ten gevolge van kruisreactiviteit kunnen ook klachten optreden bij ingestie van bepaalde voedingsmiddelen, onder andere roos- en tropisch fruit, bepaalde groenten en noten. De eiwitten verantwoordelijk voor het paraberksyndroom behoren tot de PR-10-eiwitten. De allergische klachten in het kader van het paraberksyndroom blijven meestal beperkt tot jeuk, prikkeling of (een gevoel van) zwelling van orofarynx, neus of oren, ook wel orale allergie symptomen genoemd. Typisch voor een berkenpollen-gerelateerde voedselallergie is dat de allergenen hitte-labiel zijn en dus na verhitting of bewerking het voedingsmiddel meestal zonder problemen gegeten kunnen worden. De invloed van verhitting of bewerking speelt met name een rol bij fruit en groenten. In het geval van noten en pinda's kunnen er ook na verhitting of bewerking nog klachten ontstaan. [9] Patiënt B had alleen op rauwe fruit, groenten en noten de typische orale allergieklachten, terwijl bewerkte producten goed verdragen konden worden.

Echter, in de literatuur zijn ook ernstigere reacties in het kader van het paraberksyndroom beschreven. Deze zien we bijvoorbeeld voor tropisch fruit (bijv. jackfruit en kakifruit) en frequent voor sojamelk. [9] Zo had patiënt B een anafylactische reactie op sojamelk. Zuivelproducten op basis van soja zijn veelal minder of kort verhit, waardoor labiele hittegevoelige eiwitten aanwezig blijven. Dit kan zorgen voor ernstigere klachten. [10-11]

Management van een bewezen voedselallergie

De behandeling van een voedselallergie bestaat in het algemeen uit vermijding van het betreffende allergeen en het eventueel voorschrijven van noodmedicatie. Een adrenaline auto-injector is geïndiceerd bij respiratoire en/of cardiovasculaire klachten.

Patiënten met een paraberksyndroom hoeven niet altijd het voedingsmiddel waar ze allergisch voor zijn te vermijden. Wij adviseren patiënten met het paraberksyndroom om de voedingsmiddelen die matig tot ernstige klachten geven te vermijden. Verse en/of rauwe fruit en groenten kunnen,

als er alleen orale allergie klachten zijn, gegeten worden op geleide van klachten. Fruit en groente in bewerkte vorm (bijv. gekookt) kan vaak zonder problemen worden genuttigd. Voorzichtigheid is geboden bij producten op basis van sojamelk, rauwe noten en tropisch fruit, omdat deze vaker

gepaard kunnen gaan met ernstige klachten. Daarnaast kan verwezen worden naar een diëtist om patiënten te helpen bij het dieet en tegelijkertijd een zo volwaardig mogelijk dieet te behouden.

LEERPUNTEN

- De diagnostiek naar een voedselallergie begint bij een grondige anamnese. In veel gevallen kan hiermee de diagnose al verworpen worden en kan onnodige eliminatie van voedingsmiddelen voorkomen worden.
- Een voedselallergie is waarschijnlijk als de klachten optreden binnen 2 uur na ingestie, reproduceerbaar zijn en de klachten kenmerkend zijn voor een type 1 allergische reactie.
- Het is van belang om de diagnose voedselallergie niet alleen te baseren op sensibilisatie onderzoek omdat deze fout-positief kan zijn.
- Het vroeg introduceren van hoog-allergene voedingsmiddelen zoals pinda en kippenei, bij voorkeur tussen de leeftijd van 4 en 8 maanden, draagt bij aan preventie van een voedselallergie bij jonge kinderen.
- Tolerantie ontwikkeling bij jonge kinderen met een voedselallergie komt voor, derhalve is follow-up van belang.

- Klachten in het kader van het paraberksyndroom zijn meestal mild, echter in sommige gevallen kunnen ernstigere klachten optreden (o.a. voor tropisch fruit en sojamelk).

TREFWOORDEN

Voedselallergie - sensibilisatie onderzoek – preventie - paraberksyndroom

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen

FINANCIËLE ONDERSTEUNING

Geen

LITERATUUR

1. Lyons SA, Burney PGJ, Ballmer-Weber BK, et al. Food allergy in adults: substantial variation in prevalence and causative foods across Europe. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):1920-1928.e11.
2. Lyons SA, Knulst AC, Burney PGJ, et al. Predicting food allergy: The value of patient history reinforced. *Allergy*. 2021;76(5):1454-1462.
3. Santos AF, Riggioni C, Agache I, et al. EAACI guidelines on the diagnosis of IgE-mediated food allergy. *Allergy*. 2023;78(12):3057-3076.
4. Van Erp FC, Knol EF, Pontoppidan B, et al. The IgE and basophil responses to Ara h 2 and Ara h 6 are good predictors of peanut allergy in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;139:358-60.e8.
5. Savage J, Sicherer S, Wood R. The natural history of food allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4(2):196-204.
6. Peters RL, Guarnieri I, Tang MLK, et al. The natural history of peanut and egg allergy in children up to age 6 years in the HealthNuts population-based longitudinal study. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;150(3):657-665.e13. doi:10.1016/j.jaci.2022.04.008
7. Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy [published correction appears in *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):398]. *N Engl J Med*. 2015;372(9):803-813.
8. Standpunt 'Vroege introductie van hoog-allergene voeding bij zuigelingen ter preventie van voedselallergie' van de Nederlandse vereniging voor Kindergeneeskunde (Beschikbaar via: [https://assets.nvk.nl/p/491522//files/Standpunt%20Voedselallergie\(1\).pdf](https://assets.nvk.nl/p/491522//files/Standpunt%20Voedselallergie(1).pdf))
9. Lyons SA, Dijk AMV, Knulst AC, Alquati E, Le TM, Os-Medendorp HV. Dietary interventions in pollen-related food allergy. *Nutrients*. 2018;10(10):1520.
10. Werfel T, Asero R, Ballmer-Weber BK, et al. Position paper of the EAACI: food allergy due to immunological cross-reactions with common inhalant allergens. *Allergy*. 2015;70(9):1079-1090.
11. Poncet P, Sénéchal H, Charpin D. Update on pollen-food allergy syndrome. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(6):561-578.

CORRESPONDENTIEADRES

Sanne Huisman

E-mail: s.huisman-6@umcutrecht.nl