
Nederlandse richtlijn Voedselprovocatie*

Dutch guideline on oral food challenges

M.S. van Maaren

*Internist-allergoloog, polikliniek Allergologie, Erasmus
MC, Rotterdam*

Correspondentieadres:

M.S. van Maaren

Erasmus MC

Polikliniek Allergologie

Gebouw Rochussenstraat (ingang 4, 3e etage)

Burg. s' Jacobplein 51

3015 CA Rotterdam.

E-mail: m.vanmaaren@erasmusmc.nl.

De dubbelblinde placebogecontroleerde provocatie (DBPGVP) is de beste test om voedselallergie vast te stellen of uit te sluiten. 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 allergeen voedingsmiddel. Door terugkoppeling van de patiënt en door het feit dat reacties op de placebodag van een DBPGVP vóórkomen, weet men dat er een onbekende kans is op een fout-positieve of fout-negatieve uitkomst.

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} Er komen ook meer aanwijzingen dat atopische kinderen die allergene voedingsmiddelen vermijden waarvoor zij gesensibiliseerd zijn, maar waarop ze niet allergisch gereageerd hebben, 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 (onder andere epinefrineauto-injector).

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.

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 aangetoond worden.

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 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.⁴⁻⁶

Op basis van dit alles 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 met behulp van een provocatie een grove schatting gemaakt worden op welke laagste dosis een patiënt al zou kunnen reageren; en de patiënt die reageert kan leren welke klachten hij kan verwachten bij accidentele inname.

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 (bijvoorbeeld het voedingsmiddel is nooit gegeten);
- schatten van de reactiedrempel;
- educatie van de patiënt over 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 een 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 waarnaar ook verwezen wordt in de EAACI-richtlijn *Food Allergy and Anaphylaxis* uit 2014.^{7,8}

Mocht een contra-indicatie persisteren of niet ongedaan gemaakt kunnen worden en is een provocatie zeer wenselijk, dan wordt geadviseerd te overleggen

*Met toestemming overgenomen van *Ned Tijdschr Allergie & Astma* 2016;16:24-31

met of te verwijzen naar een centrum waarbij 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 over de provocatie protocollair zijn vastgelegd.

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 zogeheten 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 zowel 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 hetzelfde hypoallergeen voedsel soms negatief kan uitvallen. 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 die van 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.⁹⁻¹¹

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-upprovocatie bij patiënten met een aangetoonde koemelk- of kippeneiallergie.

Als een OVP eindigt met subjectieve of milde 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.

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 patiëntenkenmerken 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 twee of meer van vier risicofactoren op ernstig reageren, wordt geadviseerd een epinefrineauto-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 twee of meer van de navolgende risicofactoren hebben te beschouwen als hoogrisicoprovocaties:

- De patiënt is jongvolwassen/adolescent (> 12 jaar). De patiënt heeft astma of met astmatische klachten gereageerd op het te provoceren voedingsmiddel.
- De patiënt heeft eerder gereageerd na inname van kleine sporen van het te provoceren voedingsmiddel of na contact met de huid/slijmvliezen of via de luchtwegen.
- Er 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 ander 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 nog twee van de overige drie andere risicofactoren aanwezig zijn. Provocaties met fruit worden als laagrisicoprovaties beschouwd ook als er meer dan twee risicofactoren zijn. Ten slotte worden provocaties met voedingsmiddelen waarop de patiënt eerder ernstig heeft gereageerd altijd als hoogrisicoprovaties 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.

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, die voor de meeste gepubliceerde recepten niet is uitgevoerd. 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.
- 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's beschikbaar. Voor andere allergenen, zoals andere noten, vis, schaaldieren, andere peulvruchten, pitten en zaden zijn die er 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.¹⁶⁻¹⁸

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 ernstige 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 het risico bestaat

op een reactie op een cumulatieve dosis. De provocatieschema's die veel gebruikt worden, hebben een semilogaritmische opbouw en tellen zes tot acht 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 eenzelfde 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 is voor de meest gebruikte recepturen een doseerschema opgenomen.¹⁹⁻²¹

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 twee tot drie stappen, waarbij geëindigd wordt met een dosis die hoger is dan de laatste stap van de DBPGVP.

STOPCRITERIA EN BEOORDELING

Theoretisch is de kans op een fout-positieve uitkomst hoger naarmate men bij mildere, vooral subjectieve klachten de provocatie stopt; de kans op ernstiger reacties is 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 gestopt wordt bij objectieve klachten, in de praktijk veilig zijn; sommigen zien deze 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 drie 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 klachten die tijdens een provocatie kunnen optreden zijn ingedeeld onder het orgaansysteem dat de klachten veroorzaakt, zoals het maagdarmkanaal of de huid, en gegradeerd naar ernst, waarbij 0 betekent dat de klacht er niet is, 1 de klacht mild is, 2 de klacht

matig ernstig is en 3 de klacht ernstig is. Tevens worden de klachten met een 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 dosis-aanpassing 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 één of meerdere rode symptomen betekent dat er zeer waarschijnlijk sprake is van een allergische reactie en is een reden 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}

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 vermeden kan worden 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 vijf 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.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 thuisinstructieschema, te laten introduceren. In een thuisinstructieschema wordt de hoeveelheid van het voedingsmiddel aangegeven en tevens in welke vorm de patiënt het van dag tot dag kan gebruiken, waarbij afgesproken moet worden met wie de patiënt contact kan opnemen als de introductie niet lukt. Voorbeelden van thuisinstructieschema'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 deze adviezen leiden tot een aan-

toonbaar beter 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 ervan 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.

INSTRUCTIES EN ADVIEZEN

In het hoofdstuk over instructies en adviezen worden adviezen gegeven over instructies die aan de patiënt gegeven kunnen worden alsmede 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 de observatietijden na de laatste stap van de provocatie. Om uniformiteit hierin 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 twee uur nadat de klachten nagenoeg over zijn en bij een ernstige reactie ten minste nog vier 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. De reden om een observatietijd te adviseren die afhankelijk is van het beloop van de klachten is, dat individuele artsen binnen de werkgroep ervaren hebben dat initiële klachten die

na behandeling zijn afgenomen soms weer langzaam in ernst kunnen toenemen tot anafylaxie aan toe zolang de initiële klachten nog niet over zijn. Dit is een afwijking van de eerder genoemde Europese richtlijn uit 2013 waarbij een vaste observatie tijd wordt geadviseerd.

WERKGROEP VOEDSELPROVOCATIE:

- Mw. B.J. Beusekamp, diëtiste (lid van NVD en specifiek netwerk DAVO)
- Mw. E. Botjes, neurolinguïst (SVA)
- Dr. G.J. Braunstahl, longarts (NVALT)
- Prof. dr. A.E.J. Dubois, internist-allergoloog (NVvA)
- Mw. drs. D.M.W. Gorissen, kinderarts-allergoloog (NVK, sectie kinderallergologie)
- Mw. M. Heuving, meelezer (verpleegkundige)
- Dr. C.M.F. Kneepkens, kinderarts maag-darm-leverziekten (NVK, sectie kinder-MDL)
- Dr. A.C. Knulst, dermatoloog (NVDV)
- Drs. M.S. van Maaren, internist-allergoloog, voorzitter (NVvA)
- Mw. drs. Y. Meijer, kinderarts-allergoloog (NVK, sectie kinderallergologie)
- Mw. dr. J.H. Oudshoorn, kinderarts maag-darm-leverziekten (NVK, sectie kinder-MDL)
- Prof. dr. S.G.M.A. Pasmans, dermatoloog (NVDV)
- Mw. dr. ir. J. Ruinemans-Koerts, klinisch chemicus (NVKC)
- Mw. drs. M.B. Stadermann, kinderarts-allergoloog (NVK, sectie kinderallergologie)
- Mw. P. Stevens, meelezer (verpleegkundige)
- Ing. F. Timmermans (NAN)
- Mw. drs. J.P.M. van der Valk (NVvA)
- Mw. S. Visser, diëtist (lid van NVD en specifiek netwerk DAVO)
- Mw. dr. B.J. Vlieg-Boerstra, diëtiste, (lid van NVD en specifiek netwerk DAVO)

LITERATUUR

1. Goossens NJ, Flokstra-de Blok BM, Meulen GN van der, 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 Geneesk* 2000;144:2285-7.
3. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS, 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, 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, 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, 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, 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, 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, et al. Placebo reactions in double-blind, placebo-controlled food challenges in children. *Allergy* 2007;62:905-12.
10. Venter C, Pereira B, Voigt K, 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 [aanbevolen]*.
12. Summers CW, Pumphrey RS, Woods CN, et al. 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. Erp FC van, Knulst AC, Kentie PA, et al. 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, editor. *Advances in anaphylaxis management*. Londen: Future Medicine, 2014. p. 32-48.
15. Boeve MM, Rottier BL, Mandema JM, et al. Anafylaxie door pinda en notenallergie bij 2 kinderen: aanbevelingen voor beleid. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;151:602-6.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.huidarts.info.



SAMENVATTING

De diagnose voedselallergie kan zonder provocatie alleen gesteld worden in geval van een acute aller-gische reactie minder dan één jaar voor presentatie op een duidelijk identificeerbaar allergeen voedings-middel in combinatie met sensibilisatie voor dat voedingsmiddel. In alle andere gevallen is de voedsel-provocatietest 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 gecontraïndiceerd zijn, hoe de voedselprovocatie het best uitgevoerd kan worden en hoe patiënten na de provocatie het best begeleid en ondersteund kunnen worden.

TREFWOORDEN

dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie (DBPGVP) – voedselallergie

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen.

FINANCIËLE ONDERSTEUNING

Geld voor het maken van deze richtlijn is verkregen van de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS).

SUMMARY

The diagnosis food allergy is established in case of an immediate allergic reaction less than one year before presentation 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.

KEYWORDS

double-blind placebo-controlled food challenge – food allergy