



Diagnostiek van voedselallergie

Samenvatting

Bij de diagnostiek van vermeende voedselovergevoeligheid is een goede anamnese essentieel. Hierbij zijn de aard, beloop en reproduceerbaarheid van de klachten belangrijk om de waarschijnlijkheid in te schatten dat voeding deze klachten veroorzaakt. Een diëtiste kan hieraan een belangrijke bijdrage leveren door de effecten van verborgen allergene voeding in samengestelde producten na te gaan. Het aantonen van voedsel-specifiek IgE is op zich geen bewijs voor de causaliteit van voedsel bij klachten, dat aangetoond kan worden met verschillende vormen van eliminatie en provocatie-onderzoek. (Ned Tijdschr Allergie 2002;2:51-55)

Trefwoorden

- allergie
- voedselallergie
- diagnostiek
- dubbelblinde voedselprovocaties

Inleiding

Patiënten met vermeende overgevoelighedsreacties op voedingsmiddelen zijn vaak een diagnostische uitdaging voor zorgverleners. De beperkingen van de gangbare diagnostische middelen maken een ondubbelzinnige uitspraak niet altijd eenvoudig. Het risico van zowel onderdiagnose als overdiagnose is dus groot. Vaak blijven er onzekerheden voor zowel de patiënt als de arts, een situatie die kan leiden tot ontevredenheid bij patiënten en een toename van 'doctor shopping'. Betere kennis van deze ziektebeelden en optimaal gebruik van de beschikbare diagnostische middelen zal de arts in staat stellen deze patiëntengroep beter te begrijpen en te behandelen.

Begrippen en terminologie

Onder het brede begrip *voedselovergevoeligheid* worden alle niet-toxische reacties op voedingsmiddelen verstaan. Van *voedselallergie* wordt gesproken als een immunologisch mechanisme aan een dergelijke reactiviteit ten grondslag ligt. Men spreekt van *voedselintolerantie* als een niet-immunologisch mechanisme verantwoordelijk is voor deze reacties. Verwarrend is de nomenclatuur van reacties waarvan het mechanisme niet bekend is. Veelal wordt dan ook over voedselintoleranties gesproken, terwijl het eigenlijk gaat om allergische reacties waarbij het specifiek IgE onderzoek vals-negatief is (zie verder in dit artikel), reacties op voedingsmiddelen van

onbekend mechanisme en klachten die ten onrechte aan voeding worden toegeschreven. Het is hierom duidelijker om de term *voedselintolerantie* te gebruiken voor ziektebeelden waarvan het (niet-immunologisch) mechanisme bekend is (zoals lactose intolerantie/lactase deficiëntie), en om andere termen (respectievelijk, vermeende voedselallergie, vermeende voedselovergevoeligheid, voedselovergevoeligheid van onbekend mechanisme) voor de overige situaties te hanteren.

Mechanisme van voedselallergie

Allergische reacties op voedingsmiddelen zijn meestal IgE-gemedieerd. Voedselallergenen behoren tot het atopische 'cluster' en IgE sensibilisatie op voedingsmiddelen zoals melk en kippenei is vaak de eerste uiting van een atopische aanleg bij kinderen. Het specifiek IgE gericht tegen een voedingsmiddel kan hechten aan het oppervlak van mestcellen en basofiele granulocyten. Bij contact met het voedingsmiddel kunnen allergene voedingsbestanddelen (meestal eiwitten of glycoproteïnen) twee naast elkaar liggende IgE moleculen aan elkaar koppelen ('cross-linking'). Dit resulteert in een snelle degranulatie van deze cellen met uitstoot van mediators zoals histamine en leukotriënen die door hun farmacologische effecten de klachten veroorzaken die voedselallergische reacties kenmerken (Tabel 1, op pagina 52). Het optreden van dergelijke reacties is echter niet obligaat. Net als bij andere verwekkers van anafylaxie zijn er

Auteur

A.E.J. Dubois

Tabel 1. Klachten bij voedselallergie.

Type klachten	Symptomen
'oral allergy syndrome'	jeuk in de mond, lichte tong/lip zwelling
dermale klachten	jeuk, urticaria, angio-oedeem, toename eczeem
larynxoedeem	soms uitgesproken tongzwelling, heesheid, dysfagie, dyspnoe met inspiratoire stridor
luchtwegklachten	rinitis, conjunctivitis, astma
gastro-intestinale klachten	misselijkheid, braken, krampen, diarree
cardiovasculaire klachten	palpataties, duizeligheid, verminderd bewustzijn, 'doomgevoel', cyanose, cardiovasculaire collaps, pijn op de borst, shock

individuen die gesensibiliseerd zijn voor voedingsmiddelen waar zij geen klinische reactiviteit op vertonen. Het komt zelfs regelmatig voor dat patiënten die allergisch reageren op een voedingsmiddel gesensibiliseerd zijn voor meerdere voedingsmiddelen, waaronder ook voedingsmiddelen die regelmatig gegeten worden zonder enige klachten. Deze vooralsnog onverklaarde discrepantie tussen de aanwezigheid van specifiek IgE en het uitblijven van klinische reactiviteit wordt *asymptomatische sensibilisatie* genoemd. De immunologische grondslag die verantwoordelijk is voor deze asymptomatische sensibilisatie is vooralsnog onbekend.

Het voorkomen van asymptomatische sensibilisatie maakt dat het aantonen van specifiek IgE tegen een voedingsmiddel op zich niet voldoende bewijs is dat een voedingsmiddel werkelijk klachten veroorzaakt bij een patiënt. Dit betekent dat voeding als oorzaak van klachten over het algemeen op een andere manier aangetoond dient te worden, namelijk, met provocatie-onderzoek.

Anamnese

Een goede voedingsanamnese is de kern van een juiste diagnostiek bij vermeende voedselovergevoelighed. Hierbij moet men trachten te achterhalen wat de waarschijnlijkheid is dat voeding de oorzaak is van de klachten. Hierbij dient opgemerkt te worden dat dit vaak weinig overeenkomt met de mate waarin patiënten zelf hiervan overtuigd zijn. De anamnese bij een voedselallergie of intolerantie verschilt meestal op een aantal punten met die van patiënten waarbij de klachten niet aan voeding toe

te schrijven zijn (Tabel 2).

Anamnestic gegevens die wijzen op een relatie van klachten met voeding zijn (bij voedselallergie) het optreden van meestal duidelijk allergische klachten in meerdere tracti vrij snel na (of soms tijdens) het eten. Het betreft meestal maar één voedingsmiddel, of soms een klein groepje verwante (kruisreactieve) voedingsmiddelen (bijvoorbeeld pinda en peulvruchten of noten en steenvruchten).

Meestal zijn vrij kleine hoeveelheden al voldoende om klachten op te wekken, zodat reacties het gevolg kunnen zijn van onzichtbaar verwerkte producten (bijvoorbeeld melk- of eipoeder) toegevoegde producten (bijvoorbeeld garnalensap in salade) of verontreinigingen. Deze 'occulte' blootstellingen kunnen verwarrend zijn bij een anderszins heldere anamnese. Hierbij kan de inbreng van een diëtiste met productkennis ten opzichte van verborgen allergenen in samengestelde producten waardevol zijn. Ook is deze diëtistische analyse van belang om de consistentie van de relatie van klachten tot blootstelling duidelijk te krijgen. Bijvoorbeeld bij een patiënt die pinda's vermijdt en hierbij klachtenvrij is, zal er minder reden zijn om aan de diagnose te twijfelen als uit een diëtistische anamnese blijkt dat pinda echt volledig is geëlimineerd dan als het blijkt dat het verdragen wordt als het in verborgen vorm in samengestelde voedingsmiddelen geconsumeerd wordt.

Ook andere anamnestic gegevens kunnen de relatie van klachten met voeding onwaarschijnlijk maken, zoals het verdenken van een groot aantal uiteenlopende voedingsmiddelen en het verdenken van toegevoegde kleurstoffen, conserveermiddelen, en andere 'E-nummers'. Het is de laatste jaren steeds

Anamnese	waarschijnlijk	onwaarschijnlijk
Voeding	<p>klein aantal, vaak slechts één</p> <p>bekende allergenen, c.q. intolerantie-geassocieerde voedingsmiddelen</p> <p>kleine hoeveelheden (soms zeer kleine, bijvoorbeeld kookdampen)</p>	<p>groot aantal, uiteenlopende soorten</p> <p>laagfrequente allergenen (bijvoorbeeld varkensvlees, chocola), additiva, niet allergene stoffen (bijvoorbeeld water)</p> <p>grote hoeveelheden, vele dagen consumeren met 'opbouw'</p>
Klachten	<p>allergisch, c.q. bekende intolerantie</p> <p>vast en meestal kort (minuten tot uren) interval tussen blootstelling en klachten</p> <p>consistente relatie met blootstelling (vorm, soort en bereidingswijze met name vruchten en groenten kunnen de allergeniciteit beïnvloeden; cave verborgen allergene voeding)</p> <p>behoudens in zeldzame gevallen inspanning ('exercise induced food-dependent anaphylaxis'), geen belangrijke co-variabelen</p>	<p>atypisch, diffuus, gedragsmatig</p> <p>wisselend en soms lang (dagen tot weken) interval tussen blootstelling en klachten</p> <p>variabele relatie met blootstelling (soms klachten zonder voeding, soms voeding zonder klachten)</p> <p>complexe en soms wisselende co-variabelen die 'reactiviteit' verklaren</p>
Dieet	<p>'alles of niets' effect van eliminatie (soms nog onverwachte reacties met verborgen allergenen)</p>	<p>partieel subjectief effect van eliminatie (cave progressieve eliminatie en nutritionele onvolwaardigheid)</p>

Tabel 2. Waarschijnlijkheid dat voeding de oorzaak is van allergische klachten.

duidelijker geworden dat deze stoffen (met uitzondering van sulfiet) vrijwel geen schadelijke gezondheidseffecten hebben.¹ Ook 'opvallende' voedingsmiddelen die zelden allergische reacties veroorzaken (bijvoorbeeld varkensvlees) worden vaak genoemd, maar blijken zelden schuldig te zijn. Veel patiënten met een dergelijke anamnese hebben chronische, subjectieve, diffuse klachten zonder duidelijke 'reacties' waar er gedacht wordt dat de vermeende allergie zich 'onder het oppervlak' bevindt en een voortdurend negatief effect sorteert op de gezondheid. De relatie van blootstelling en klachten is vaak complex, en hoeveelheden, vormen, en co-variabelen zijn bij één en dezelfde patiënt zeer uiteenlopend. Patiënten geven vaak aan dat als het voedingsmiddel weer gegeten wordt dat het dan 'op den duur fout gaat'. Vaak worden diverse voedingsmiddelen achtereenvolgens uit het dieet gehaald, met iedere

keer de beleving dat het 'iets beter gaat'. Zelftherapie lijdt vaak bij deze patiënten tot het gebruiken van een onvolwaardig dieet.

Aantonen van specifiek IgE tegen voedingsmiddelen

Specifiek IgE tegen voedingsmiddelen kan aangetoond worden met huidtests (intracutaan of priktests) en met serologische bepalingen (bijvoorbeeld CAP-RAST). Ieder van deze methodes kent zijn voor- en nadelen, en veelal worden zij samen gebruikt om een optimale diagnostiek te verkrijgen. Beide maken gebruik van extracten van voedingsmiddelen die van voldoende kwaliteit moeten zijn om een betrouwbare uitslag te kunnen krijgen. Hierbij moet geconstateerd worden dat de kennis omtrent voedselextracten minder goed ontwikkeld is dan de

kennis omtrent extracten van inhalatieallergenen. Bovendien zijn allergenen van veel groenten en vruchten niet stabiel, zodat vals-negatieve huidtests of RAST uitslagen een betrekkelijk groot probleem zijn. Voor deze en eventueel andere voedingsmiddelen kan gebruik gemaakt worden van de zogenaamde 'prick-to-prick' huidtest. Hierbij wordt met de huidtest lancet eerst in het voedingsmiddel en daarna in de huid van de patiënt geprikt. Het voordeel van deze methode is dat men kans heeft om IgE aan te tonen tegen allergenen die ten gronde gaan bij het maken van een extract. Het nadeel is dat deze test niet gestandaardiseerd is, zodat irritatieve reacties kunnen optreden. Dit laatste kan redelijk goed uitgesloten worden door huidreactiviteit met dezelfde 'prick-to-prick' test uit te sluiten bij een aantal niet allergische controles.

Bij veel plantaardige voedingsmiddelen is aangetoond dat patiënten vaak IgE maken die gericht is tegen suikergroepen (zogenaamde 'cross reactive carbohydrate determinants' of CCD's). Deze suikergroepen hebben enkelvoudige bindingsplekken voor IgE en zijn niet in staat om IgE's aan elkaar te koppelen zodat activatie van mestcellen en basofielen cellen niet plaatsvindt. In deze situatie zijn de huidtesten dan ook negatief en zijn er geen klachten bij het consumeren van de desbetreffende voedingsmiddelen. De RAST is dan wel positief.²

Zoals eerder genoemd, bij zowel het RAST-onderzoek als de huidtest geldt dat een positieve test op een voedingsmiddel niet zonder meer betekent dat het voedingsmiddel niet verdragen wordt of de oorzaak van klachten is. Bij het verrichten van dergelijk onderzoek is het belangrijk patiënten hierop te wijzen, daar die vaak denken dat er een 1:1 verhouding bestaat tussen sensibilisatie en klachten.

Eliminatie en provocatie-onderzoek

Voor diagnostiek bij vermeende voedselovergevoeligheid kan men gebruik maken van eliminatie- en/of provocatie-onderzoek. Hiervan is eliminatie-onderzoek een minder betrouwbaar diagnosticum, onder andere omdat het geven van een dieet een aanzienlijk placebo effect heeft. Verbetering op dieet is dus onvoldoende bewijs om de rol van voeding bij klachten te onderbouwen. Daarentegen is het uitblijven van verbetering op een deskundig ontworpen eliminatiedieet een redelijk goede onderbouwing van het feit dat de geëlimineerde voeding geen oorzaak is van de klachten.

Verskillende vormen van provocatie-onderzoek kunnen gebruikt worden om de rol van voeding bij

klachten duidelijk te maken. Bij open provocaties weten patiënten wat er gegeven wordt. Het voedingsmiddel wordt in zijn normale herkenbare vorm aangeboden. Het niet reageren bij een open provocatie levert een goed bewijs dat het voedingsmiddel niet de oorzaak is van klachten. Daarentegen is het optreden van symptomen na een open provocatie, zelfs als deze symptomen duidelijk en/of objectiveerbaar zijn, een matig bewijs voor de rol van voeding als oorzaak van klachten, omdat er geen controle is voor deining van ziekte of toevallig optredende symptomen waarmee vergeleken kan worden. Om de oorzakelijkheid van voeding bij klachten te onderbouwen worden daarom dubbelblinde, gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde voedselprovocaties gebruikt.

Alhoewel dubbelblinde voedselprovocaties worden gebruikt in het onderzoek, is er al vele jaren een consensus dat deze methode ook in de routine diagnostiek een belangrijke plaats heeft.³ Bij deze methode wordt het te onderzoeken voedingsmiddel verborgen in een drager (meestal een ander voedingsmiddel die de te onderzoeken voeding qua smaak, geur en consistentie goed maskeert) zodat patiënten op afzonderlijke tijdstippen of de gemaskeerde voeding krijgen of een gematchte placebo. Tijdens het onderzoek weten hierbij noch de patiënt noch de medewerkers met patiëntencontact op welk tijdstip het één of het ander gegeven is. Naast de voorwaarden van voldoende veiligheid en medewerking van de patiënt, dient dit soort onderzoek alleen plaats te vinden als de patiënt in een stabiele fase verkeert. Hiervoor kan een 'baseline' periode gebruikt worden voor iedere provocatie. Het niet stabiel zijn van patiënten zal namelijk veel willekeurige 'reacties' als gevolg hebben, die als een positieve test geïnterpreteerd zou kunnen worden. Soms zal het toch nodig zijn om de dubbelblinde provocatie één of twee keer te herhalen.

De dubbelblinde voedselprovocatie wordt terecht gezien als de 'gouden standaard' voor de diagnostiek bij vermeende voedselallergische klachten. Toch wordt deze techniek niet veel toegepast omdat het tijdrovend en enigszins risicovol is. Ook is het moeilijk om goede producten te verkrijgen waarmee provocaties uitgevoerd kunnen worden. Als men zonder dubbelblinde provocaties moet werken, dan is het van belang het beleid hiermee te integreren, en ook dit met patiënten te bespreken. In sommige gevallen kan men volstaan met een minder stringente diagnostiek, waarbij arts en patiënt de beperkingen van de uitspraken begrijpen en aanvaarden. In andere gevallen verdient het de voor-

1. De term voedselintolerantie kan beter *niet* gebruikt worden voor klachten waarvan de oorzakelijkheid van voeding niet met gedegen provocatie-onderzoek onderbouwd is.
2. Een positieve IgE test naar voeding is geen bewijs voor klinische reactiviteit.
3. Met een goede anamnese kan de waarschijnlijkheid van voedselallergie ingeschat worden, maar in veel gevallen is diagnostische duidelijkheid alleen door provocatie-onderzoek te verkrijgen.

keur om te verwijzen naar een centrum waar meer uitgebreide diagnostiek mogelijk is. Met een goede anamnese en huidtesten en *in vitro* specifiek IgE onderzoek is het vaak mogelijk een inschatting te maken omtrent de uitkomst van provocatie-onderzoek. Alvorens patiënten hiervoor te verwijzen is het belangrijk om de mogelijke consequenties van het onderzoek met patiënten te bespreken. Dit is meestal vrij ongecompliceerd bij patiënten waarbij de kans op voedselallergie groot is (positieve anamnese, sensibilisatie voor het betreffende voedingsmiddel). Deze patiënten wensen diagnostische duidelijkheid en accepteren in het algemeen de daaruit voortvloeiende therapeutische consequenties. Hierbij mag opgemerkt worden dat de duidelijkheid die een positieve provocatie schept motiverend is bij patiënten die vaak levenslang goede voorzorgen moeten blijven ondernemen.

Daarentegen is een deel van de patiënten, waarbij voedselallergie of überhaupt voedselovergevoelighed niet waarschijnlijk is, op zoek naar bevestiging van de vermeende aandoening. Zij zijn overtuigd van de oorzakelijkheid van voedsel bij de klachten en zijn niet bereid om het dieet uit te breiden, zelfs niet als onderzoek de veiligheid van het verdachte voedingsmiddelen aantoon. Bij deze laatste categorie patiënten heeft verder onderzoek weinig nut, daar dit geen (nieuwe) therapeutische consequenties oplevert.

Conclusie

Met een goede anamnese en gericht gebruik van huidtesten en specifiek IgE onderzoek is het bij veel patiënten mogelijk om een inschatting te maken omtrent de waarschijnlijkheid dat voeding de oorzaak is van klachten. In veel gevallen zal het niet goed mogelijk zijn om diagnostische duidelijkheid te krijgen zonder provocatie-onderzoek uit te voeren. Om dit op een veilige en betrouwbare

manier uit te voeren is verwijzing naar een centrum met ervaring op dit gebied meestal een vereiste. Dergelijk onderzoek is alleen zinvol als het therapeutische consequenties heeft voor de patiënt.

Referenties

1. Reus KEH, Houben GF, Stam M, Dubois AEJ. Voedsel-additieven als oorzaak van medische klachten: alleen voor sulfiet verband met astma en anafylaxie aangetoond; resultaten van een literatuuronderzoek. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:1836-9.
2. Aalberse RC, van Ree R. Crossreactive carbohydrate determinants. *Clin Rev Allergy Immunol* 1997;15:375-87.
3. Bock SA, Sampson HA, Atkins FM, Zeiger RS, Lehrer S, Sachs M, et al. Double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) as an office procedure: a manual. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:986-97.

Correspondentie-adres auteur:

Dr. A.E.J. Dubois, allergoloog

Academisch Ziekenhuis Groningen
Afdeling Allergologie
Hanzeplein 1
9713 GZ Groningen
E-mail: a.e.j.dubois@int.azg.nl