
Voedselallergie

G



Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : Aanbieding advies over voedselallergie

Uw kenmerk : VGB/VL 2448488

Ons kenmerk : I-298/CS/cn/745-D

Bijlagen : 1

Datum : 21 maart 2007

Mijnheer de minister,

Graag bied ik u hierbij het advies over voedselallergie aan. In uw brief van 8 november 2005 aan de Tweede Kamer hebt u laten weten dit advies nodig te hebben voor het formuleren van de Integrale Nota Allergie. Het advies is opgesteld door een speciaal daartoe geïnstalleerde commissie en beoordeeld door de beraadsgroep Voeding en de beraadsgroep Infectie en Immuniteit. Ik heb dit advies vandaag ook aangeboden aan de minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit.

Aanleiding voor de adviesaanvraag was onder meer de onduidelijkheid over de omvang van dit volksgezondheidsprobleem. De commissie stelt vast dat voedselallergie een groot probleem is voor een beperkte groep mensen. Bij naar schatting zo'n vier- tot zesduizend Nederlanders, onder wie duizend tot vijftienhonderd kinderen, komt een potentieel levensbedreigende vorm voor. De meeste mensen met voedselallergie hebben echter een milder ziektebeeld. In totaal gaat het om één tot enkele procenten van de bevolking. Het aantal mensen dat denkt een voedselallergie te hebben is vele malen groter dan de werkelijke patiëntengroep.

In uw brief aan de Tweede Kamer geeft u aan dat de '*may contain*'-labeling misschien tot overbescherming leidt. De commissie is dat met u eens. Door deze vorm van waarschuwen wordt de voedselkeuze van de patiënt te sterk beperkt. Hij wordt niet alleen toegepast als er een reëel risico is dat tijdens het productieproces contaminatie met een allergeen optreedt, maar ook als die kans en het daaruit voortkomende risico minimaal is. De commissie adviseert dan ook om toe te werken naar regelgeving over maximaal toelaatbare concentraties allergenen in levensmiddelen. Daartoe zou de overheid in samenspraak met patiëntenorganisaties, bedrijven, wetenschappers, artsen en diëtisten moeten vaststellen

Bezoekadres

Parnassusplein 5

2511 VX Den Haag

Telefoon (070) 340 58 22

E-mail: cjk.spaij@gr.nl

Postadres

Postbus 16052

2500 BB Den Haag

Telefax (070) 340 75 23

www.gr.nl



Onderwerp : Aanbieding advies over voedselallergie
Ons kenmerk : I-298/CS/cn/745-D
Pagina : 2
Datum : 21 maart 2007

welke risico's nog aanvaardbaar worden geacht. Vervolgens kunnen bedrijven besluiten of de 'may contain'-labeling op een product achterwege kan blijven.

Op het terrein van de diagnostiek van voedselallergie is veel te winnen. Als gevolg van financieel-organisatorische knelpunten wordt de enige test waarmee de diagnose definitief kan worden gesteld onvoldoende toegepast. Ik beveel u aan na te gaan hoe deze situatie verbeterd kan worden. Een ander probleem vormt het gebruik van onbetrouwbare diagnostische tests, waardoor ten onrechte de indruk ontstaat dat mensen een voedselallergie hebben. Ten slotte vindt de commissie het wenselijk dat een richtlijn voor de diagnostiek van voedselallergie wordt ontwikkeld.

De conclusies en aanbevelingen van de commissie onderschrijf ik van harte. Ik benadruk het belang van goede diagnostiek voor het identificeren van personen met voedselallergie en van het op verantwoorde wijze terugdringen van de 'may contain'-labeling. Daarmee kan meer dan nu het geval is de juiste zorg bij de juiste mensen terechtkomen en kan het leven van de patiënten sterk verbeteren.

Hoogachtend,

Prof. dr. ir. D. Kromhout
Vice-voorzitter

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon (070) 340 58 22
E-mail: cjk.spaij@gr.nl

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
Telefax (070) 340 75 23
www.gr.nl

Voedselallergie

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr. 2007/07, Den Haag, 21 maart 2007

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een onafhankelijk wetenschappelijk adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur & Voedselkwaliteit. De raad kan ook eigener beweging adviezen uitbrengen. Het gaat dan als regel om het signaleren van ontwikkelingen of trends die van belang kunnen zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden in bijna alle gevallen opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.



De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). INAHTA bevordert de uitwisseling en samenwerking tussen de leden van het netwerk.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Voedselallergie. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; publicatienr. 2007/07.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands. Food allergy . The Hague: Health Council of the Netherlands, 2007; publication no. 2007/07.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 978-90-5549-645-7

Inhoud

Samenvatting 9

Executive summary 17

1 Inleiding 25

1.1 Vraagstelling 25

1.2 Werkwijze 26

1.3 Definities 27

1.4 Opzet van het advies 30

2 Voedselallergie als volksgezondheidsprobleem 31

2.1 Onderzoeksmethoden en beschikbaarheid van gegevens 31

2.2 Prevalentie van voedselallergie 34

2.3 Trends in prevalentie 43

2.4 Mate van gezondheidsverlies 45

2.5 Conclusie 50

3 Ontstaan van voedselallergie 53

3.1 Erfelijkheid 53

3.2 Gevoeligheid op jonge leeftijd 54

3.3 Microbiologische factoren 54

3.4 Samenspel tussen allergenen (kruisreactiviteit) 57

3.5	Passief roken voor de geboorte en op jonge leeftijd	59
3.6	Invloed van het voedingspatroon	59
3.7	Conclusie	62
<hr/>		
4	Mogelijkheden van preventie	63
4.1	Interventies om sensibilisatie te voorkomen	63
4.2	Interventies op het gebied van zuigelingenvoeding	64
4.3	Interventies met pro- en prebiotica	71
4.4	Interventies met visolievetzuren	73
4.5	Interventies door behandeling van kruisreactieve inhalatieallergie	73
4.6	Kosteneffectiviteit van preventieve maatregelen	74
4.7	Conclusie	74
<hr/>		
5	Mogelijkheden voor diagnostiek	75
5.1	Huidpriktests	75
5.2	Bloedonderzoek	76
5.3	Orale provocatietests	79
5.4	Controversiële diagnostische tests	81
5.5	Conclusie	81
<hr/>		
6	Mogelijkheden voor behandeling	83
6.1	Vermijding van blootstelling aan allergenen	83
6.2	Medicamenteuze behandeling van symptomen	92
6.3	Immunomodulerende therapie	93
6.4	Conclusie	94
<hr/>		
7	Conclusies en aanbevelingen	97
7.1	Wetenschappelijke bevindingen	97
7.2	Aanbevelingen	102
<hr/>		
	Literatuur	107
<hr/>		
	Bijlagen	125
A	Adviesaanvraag	127
B	Commissie	129
C	Brief van de commissie aan maatschappelijke groeperingen	133
D	Verklarende woordenlijst	135
E	Onderzoeksresultaten naar de relatie tussen zuigelingenvoeding en voedselallergie	141
<hr/>		

Samenvatting

Vraagstelling

Voedselallergie staat volop in de belangstelling. De indruk bestaat dat dit een toenemend volksgezondheidsprobleem is. Verschillende verklaringen daarvoor doen de ronde, waar dan weer ideeën uit voortkomen voor preventie. Verder wordt gezocht naar mogelijkheden om de diagnostiek te verbeteren en het gezondheidsverlies zoveel mogelijk te beperken.

Juist omdat er over verschillende aspecten nog discussie is, kan veel gewonnen worden met een gedegen inzicht in de meest recente wetenschappelijke kennis. Daarom vroeg de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport aan de Gezondheidsraad om de stand van kennis over de omvang en oorzaken van het probleem, en om advies over de meest effectieve vormen van preventie, diagnostiek en behandeling van IgE-gemedieerde voedselallergie. Dat is de meest gebruikelijke vorm, waarbij het lichaam IgE-antistoffen aanmaakt als het in contact komt met een voedselallergeen (de stof die de reactie opwekt). Die antistoffen zorgen voor de allergische reactie.

Impact op de volksgezondheid

Het lijkt erop dat twee tot drie procent van de zuigelingen, één tot drie procent van de (oudere) kinderen en één tot twee procent van de volwassenen een IgE-gemedieerde voedselallergie heeft. Bij zuigelingen verdwijnen de symptomen

van voedselallergie meestal binnen enkele jaren, terwijl voedselallergieën die later ontstaan doorgaans blijvend zijn.

In Nederland ligt het aantal ziekenhuisopnames door voedselallergie in de orde van grootte van enkele tien- of honderdtallen per jaar. Uitgaande van verkoopcijfers van noodmedicatie hebben vier- tot zesduizend mensen een potentiële levensbedreigende voedselallergie, onder wie duizend tot vijftienhonderd kinderen, ofwel zo'n 65 tot 75 per 100 000 kinderen en zo'n 25 tot 30 per 100 000 volwassenen. Ernstige reacties kunnen door veel voedingsmiddelen worden veroorzaakt, maar pinda's en noten leveren veruit het grootste aandeel. Gemiddeld sterven jaarlijks één of enkele mensen aan voedselallergie. Bij fatale reacties is vrijwel altijd ook sprake van astma.

Van de voedselallergieën bij volwassenen wordt waarschijnlijk een groot deel indirect veroorzaakt, namelijk door een eerder ontstane allergie voor ingeademde berkenpollen. Berkenpollenallergie komt relatief veel voor en de allergenen in berkenpollen lijken sterk op allergenen in bepaalde voedingsmiddelen. Bij dit type voedselallergie is meestal sprake van milde klachten in en om de mond.

Veel mensen menen allergisch te zijn voor voedingsmiddelen of voedselbestanddelen. Schattingen lopen uiteen van vijf tot twintig procent. Dat betekent dat een tot drie miljoen Nederlanders al dan niet terecht menen allergisch te zijn voor bepaalde voedingsmiddelen. Een deel van deze mensen heeft inderdaad een voedselallergie. Een ander deel heeft een voedselintolerantie (waarbij geen antistoffen worden gevormd) en gebruikt dus de verkeerde term. Afgaande op het onderzoek dat daarnaar is gedaan, zou het resterende en grootste deel bij een toepassing van de juiste diagnostiek echter niet overgevoelig of allergisch voor voedsel blijken te zijn. Veel mensen denken dus te lijden aan een voedselallergie, terwijl dat niet zo is.

Trends in het aantal mensen met voedselallergie

Hoewel er suggesties zijn dat de prevalentie van primaire voedselallergie is toegenomen, is de wetenschappelijke bewijskracht daarvan gering. Voor secundaire voedselallergie (in het bijzonder voedselallergie veroorzaakt door een allergie voor het inademen van berkenpollen) lijkt het aannemelijk dat de prevalentie is gestegen, maar dit is niet onderzocht.

Risicofactoren in mens en omgeving

Een erfelijke aanleg voor allergische ziekten is een duidelijke risicofactor voor het ontstaan van een voedselallergie. Mensen met inhalatieallergieën voor berkenpollen en natuurrubber hebben een grote kans dat ook een voedselallergie ontstaat. Leeftijd is ook een factor. Bij zuigelingen kan voedselallergie mogelijk gemakkelijker ontstaan, omdat de darmwand kort na de geboorte nog relatief doorlaatbaar is voor grote eiwitten en hun immuunsysteem nog niet rijp is. Blootstelling aan sigarettenrook tijdens de zwangerschap en kort na de geboorte is mogelijk een risicofactor voor voedselallergie op kinderleeftijd.

Verder wordt gezocht naar verklaringen die te maken hebben met veranderingen in leefstijl en leefmilieu. De zogenoemde hygiënehypothese betreft het mogelijke verband tussen een verminderde blootstelling aan bacteriën, virussen en parasieten en een toename van allergische ziekten. Het belang van deze hypothese voor voedselallergie is echter niet onderzocht; het onderzoek heeft zich gericht op andere allergische ziekten. Een andere factor zou kunnen zijn het verschijnen van nieuwe (exotische) voedingsmiddelen op de Nederlandse markt. Dat kan weliswaar leiden tot nieuwe allergieën (er komen immers nieuwe allergenen bij), maar dit zal waarschijnlijk weinig invloed hebben op de totale hoeveelheid allergieën. In dat opzicht lijkt de toenemende industriële bewerking van voedsel evenmin een belangrijke factor.

De commissie geeft geen inschatting van de kosten van voedselallergie, noch van de kosteneffectiviteit van preventiemaatregelen, diagnostiek en behandeling, omdat de daarvoor benodigde gegevens op alle fronten tekort schieten.

Mogelijkheden voor preventie

Er zijn aanwijzingen dat baby's met één of meer gezinsleden met een allergische ziekte minder vaak een voedselallergie krijgen als zij vier tot zes maanden alleen maar borstvoeding krijgen, of kunstvoeding met gehydrolyseerd in plaats van intact koemelkeiwit (gehydrolyseerd eiwit betekent dat het eiwit in stukken is 'geknipt'). De wetenschappelijke bewijskracht voor deze preventieve maatregelen is echter gering. De preventiemaatregelen die nu worden gehanteerd op de Nederlandse consultatiebureaus* zijn veilig, maar de aanwijzingen voor de effec-

* Voor baby's die één of meer gezinsleden met een allergische ziekte hebben luidt het advies: ten minste vier en bij voorkeur zes maanden volledige borstvoeding, of anders kunstvoeding met partieel gehydrolyseerd eiwit, en geleidelijke introductie van bijvoeding vanaf de zesde levensmaand.

tiviteit ten aanzien van de preventie van voedselallergie hebben slechts geringe bewijskracht.

Er is geen wetenschappelijke basis voor andere preventieve maatregelen.

Mogelijkheden voor diagnostiek

Het anamnestic gesprek is een cruciaal onderdeel van de diagnostiek voor voedselallergie. Hiermee worden verdachte voedingsmiddelen geïdentificeerd en wordt informatie verkregen over de ernst van de klachten.

Vervolgens kan via de huidpriktest of via de bepaling van allergeenspecifiek IgE in het bloed onderzocht worden of er sprake is van sensibilisatie voor de verdachte voedingsmiddelen. Sensibilisatie leidt waarschijnlijk in ongeveer de helft van de gevallen tot klachten. Pas als consumptie van een voedselallergeen tot klachten leidt, is er sprake van voedselallergie.

De enige test waarmee de diagnose voedselallergie definitief kan worden gesteld, is de dubbelblinde test. Als gevolg van organisatorische en financiële knelpunten wordt deze test gedaan bij slechts een deel van de mensen die daarvoor in aanmerking komen.

Er zijn diverse tests in gebruik waarvan het nut niet wetenschappelijk is aangetoond, zoals bepalingen van IgG, kinesiologie, electrodermale tests en cytotoxische tests. Deze tests kunnen leiden tot verkeerde diagnose en verkeerde behandeling.

Mogelijkheden van behandeling

De belangrijkste behandeling bij voedselallergie bestaat uit het niet eten of drinken van het allergeen waar iemand allergisch voor is. Het is echter moeilijk om dieetfouten (onbedoelde consumptie van allergenen) volledig uit te sluiten. Ook kan de voeding door de beperkingen in de productkeuze onvolwaardig worden.

Ook mensen die denken te leiden aan een voedselallergie hoewel die diagnose met betrouwbare diagnostische tests zou worden verworpen, lopen door het vermijden van de consumptie van voedselallergenen risico dat de voeding onvolwaardig wordt. Dat laatste onderstreept het belang van goede diagnostiek.

Het risico van dieetfouten en het risico dat de voeding onvolwaardig wordt, zijn beide het grootst als het allergeen in veel voedingsmiddelen voorkomt of als sprake is van allergieën voor meerdere voedselallergenen. Een diëtist kan de patiënt helpen om de voeding volwaardig te houden en de drie hulpmiddelen bij de voedselkeuze optimaal te gebruiken:

- 1 de informatie op het etiket over allergene ingrediënten (nu verplicht in de EU voor 12 stoffen),
- 2 de informatie uit de ALBA databank over allergene ingrediënten (29 allergenen),
- 3 opmerkingen op het etiket dat een product dat in principe allergeenvrij is in de productielijn ‘verontreinigd’ kan zijn geraakt met een allergeen (de ‘*may contain*’-labeling).

Maar ook dan blijven dieetfouten altijd mogelijk, en kan het gebruik van medicatie nodig zijn om de symptomen te bestrijden. Voor mensen die levensbedreigende reacties kunnen krijgen, is het van groot belang altijd een epinefrine* auto-injector bij zich hebben; goede voorlichting, instructie en begeleiding is daarbij cruciaal. Bij ernstiger reacties die niet levensbedreigend zijn, kunnen naast antihistaminica ook corticosteroiden en bèta-mimetica worden gegeven. Bij milde reacties kunnen antihistaminica gebruikt worden.

Verskillende en soms veelbelovende vormen van immunotherapie worden momenteel ontwikkeld en onderzocht. In de toekomst wordt het wellicht mogelijk om de ernst van allergische reacties op voedselbestanddelen te verminderen.

Aanbevelingen

1 *Preventiemaatregelen consultatiebureaus voortzetten*

Borstvoeding is om veel redenen goed voor baby's. Het beschikbare onderzoek naar het mogelijke preventieve effect van borstvoeding op voedselallergie heeft echter slechts geringe bewijskracht. Datzelfde geldt voor kunstvoeding met gehydrolyseerd eiwit. Er is geen aanleiding om af te stappen van de maatregelen ter preventie van voedselallergie die de consultatiebureaus** op dit moment hanteren. De commissie bepleit voortzetting van deze maatregelen tot er betere vormen van preventie beschikbaar zijn.

2 *Eenvoudige test voor diagnostiek koemelkallergie bij zuigelingen ontwikkelen*

Bij zuigelingen komt koemelkallergie relatief veel voor. De commissie acht het wenselijk en haalbaar om voor de diagnostiek van deze specifieke vorm

* Epinefrine is de medische term voor adrenaline.

** Voor baby's die één of meer gezinsleden met een allergische ziekte hebben luidt het advies: ten minste vier en bij voorkeur zes maanden volledige borstvoeding, of anders kunstvoeding met partieel gehydrolyseerd eiwit, en geleidelijke introductie van bijvoeding vanaf de zesde levensmaand.

van voedselallergie een dubbelblinde test te ontwikkelen die – in geval van milde klachten – ook op de consultatiebureaus kan worden toegepast. Zo'n test zal leiden tot minder instroom van baby's in de tweedelijnsgezondheidszorg en tot minder baby's die ten onrechte als ziek worden aangemerkt en een aangepaste voeding krijgen.

3 *Multidisciplinaire richtlijnen ontwikkelen voor de diagnostiek en voor het voorschrijven van de epinefrine-auto-injector*

De commissie adviseert voor de diagnostiek van voedselallergie een multidisciplinaire richtlijn te ontwikkelen. De dubbelblinde test is de enige test waarmee voedselallergie definitief kan worden vastgesteld. Deze test moet vaker toegepast worden. Om dat te bereiken is belangrijk dat wordt nagegaan welke organisatorische en financiële randvoorwaarden verbeterd kunnen worden. In hoofdstuk 7 specificieert de commissie vijf situaties waarin zij het wenselijk acht om deze test te overwegen.

De commissie acht ontwikkeling van een multidisciplinaire richtlijn eveneens gewenst met betrekking tot het voorschrijven van de epinefrine-auto-injector.

4 *Betere voorlichting aan hulpverleners eerstelijnsgezondheidszorg*

De commissie adviseert om hulpverleners in de eerstelijnsgezondheidszorg (huisartsen, consultatiebureauartsen en diëtisten) beter voor te lichten over symptomen en diagnostiek van voedselallergie.

5 *Gebruik controversiële diagnostische tests terugdringen*

De commissie doet de aanbeveling om de toepassing terug te dringen van tests waarvan het nut voor de diagnostiek niet wetenschappelijk is vastgesteld.

6 *Informatievoorziening aan patiënten verbeteren*

De informatievoorziening aan patiënten kan beter. De commissie adviseert om periodiek na te gaan voor welke allergenen opname in de ALBA databank wenselijk is. Verder zouden patiënten met een voedselallergie veel baat hebben bij de ontwikkeling van een geautomatiseerd systeem om bij het winkelen te gebruiken, niet alleen omdat winkelen nu erg lastig en tijdrovend kan

zijn, maar ook om het risico van dieetfouten te verminderen.

7 *Terugdringen 'may contain'-labeling*

De 'may contain'-labeling veroorzaakt sterke beperkingen in de voedselkeuze. Dit type labeling wordt soms toegepast op producten met minimale risico's. Dit vergroot het risico dat de voeding van een patiënt met voedselallergie onvolwaardig wordt en devalueert de waarde van de waarschuwing waar die wel op zijn plaats is. Daarom stelt de commissie voor om de 'may contain'-labeling zoveel mogelijk terug te dringen. Een eerste vereiste is dat wordt vastgesteld hoeveel klachten door voedselallergie (eventueel opgesplitst naar ernstige en milde klachten) acceptabel zijn. De commissie adviseert dat de overheid deze keuze maakt, in samenspraak met patiëntenorganisaties, bedrijven, wetenschappers, artsen en diëtisten. Op basis van dit aanvaarde restrisico kunnen – als alle daarvoor benodigde informatie beschikbaar is – maximaal toelaatbare concentraties allergenen in levensmiddelen worden afgeleid en vastgesteld. Als een bedrijf in staat is te garanderen dat deze maximaal toelaatbare concentratie voor een bepaald product niet wordt overschreden, kan de 'may contain'-labeling op dat product achterwege blijven.

8 *Aanbevelingen voor onderzoek*

De commissie beveelt aan om onderzoek te doen naar:

- Onderzoek naar effectievere preventiemethoden en naar maatregelen die tolerantie voor voedsel in het eerste levensjaar induceren of bevorderen.
- Onderzoek dat kan leiden tot de ontwikkeling van betere tests voor de diagnostiek van voedselallergie.
- Uit de aanbeveling over het terugdringen van de 'may contain'-labeling vloeit voort dat er mogelijk aanvullende onderzoeksgegevens nodig zijn over blootstellingsniveaus waarbij allergische reacties optreden en het consumptiegedrag van mensen met voedselallergie. Óf en in welke mate aanvullende gegevens nodig zijn, hangt af van het gewenste beschermingsniveau (aanvaard restrisico).

Momenteel loopt een kwalitatief goed Europees onderzoek naar het vóórkomen van voedselallergie, waarin ook Nederlandse gegevens worden verzameld. De uitkomsten komen binnen enkele jaren beschikbaar. De commissie meent dat ander onderzoek naar het vóórkomen van voedselallergie op dit moment niet nodig is.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Food allergy. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2007; publication no. 2007/07.

Objectives

Food allergies are the subject of keen public interest. It is widely felt that they constitute a growing public health problem. Various explanations have been offered for this phenomenon and these have, in turn, spawned ideas for possible means of prevention. In addition, researchers are seeking ways to improve diagnosis and minimise health deterioration.

It is precisely because various aspects of this problem are still under discussion that there is much to be gained from a thorough understanding of the latest scientific developments. This is why the Minister of Health, Welfare and Sport asked the Health Council to review the current level of knowledge concerning the extent of the problem and its causes, and to give advice on the most effective forms of prevention, diagnosis and treatment of IgE-mediated food allergy. This is the most common form of food allergy, whereby the body produces IgE antibodies when it comes into contact with a food allergen (the substance that triggers the reaction). These antibodies are responsible for the allergic reaction.

Impact on public health

It would appear that between two and three per cent of infants, one to three per cent of older children and one to two per cent of adults have an IgE-mediated

food allergy. In infants, the symptoms of food allergy usually disappear within a few years, whereas food allergies that develop later are generally permanent.

In the Netherlands, food allergies are thought to be responsible for several hundred hospital admissions every year. Sales of emergency medication indicate that between four and six thousand people have a potentially life-threatening food allergy, including between 1,000 and 1,500 children (i.e. around 65-75 per 100,000 children and around 25-30 per 100,000 adults). Serious reactions can be caused by many types of food, but peanuts and nuts are by far the biggest culprits. On average, food allergies claim one or more lives every year – and fatal reactions virtually always involve asthma.

A substantial proportion of food allergies in adults probably have an indirect cause (namely a pre-existing allergy to inhaled birch pollen). Birch-pollen allergy is relatively common and the allergens in birch pollen closely resemble allergens in certain foods. This type of food allergy is usually characterised by mild symptoms in and around the mouth.

Many people believe that they are allergic to foods or food ingredients. Estimates range from five to 20 per cent. This means that between one and three million Dutch people believe – rightly or wrongly – that they are allergic to specific foods. Some of these people really do have a food allergy, whereas others have a food intolerance, which does not involve the production of antibodies, and are therefore using the wrong term. The research that has been conducted into this problem suggests, however, that correct diagnosis would reveal the majority of these supposed allergics to be neither hypersensitive nor allergic to food. Thus many people think they suffer from a food allergy, whereas, in actual fact, they do not.

Trends in the number of people with food allergy

Although it is suggested that the prevalence of primary food allergy has increased, there is little scientific evidence to support this contention. As far as secondary food allergy (in particular food allergy caused by an allergy to the inhalation of birch pollen) is concerned, it seems likely that prevalence has, indeed, risen, but this has not been investigated.

Endogenous and environmental risk factors

A hereditary predisposition to allergic diseases is an obvious risk factor for the development of a food allergy. People with allergies to inhaled birch pollen and

natural rubber latex have a high risk of actually developing a food allergy. Age is also a factor. It is possible that infants may be more susceptible to food allergies, since the intestinal wall is still relatively permeable to large proteins shortly after birth and their immune system is not yet mature. Exposure to cigarette smoke during pregnancy and shortly after birth is possibly a risk factor for food allergy during childhood.

Researchers are also seeking explanations that are associated with changes in lifestyle and environment. The so-called hygiene hypothesis concerns the possible connection between reduced exposure to bacteria, viruses and parasites and an increase in allergic diseases. However, the relevance of this hypothesis to food allergies has not been explored. Research has focused on other allergic diseases. Another factor might be the appearance of new, exotic foods on the Dutch market. Although this may well lead to new allergies (since new allergens are being added to the allergen pool), it will probably have little bearing on the total allergen burden. The increasing industrial processing of foodstuffs does not appear to be a significant factor in this respect.

The Committee provides no estimate of the cost of food allergies, nor of the cost-effectiveness of preventive measures, diagnosis and treatment, since insufficient data are available on all fronts.

Possible preventive measures

There are indications that babies with one or more family members with an allergic disease are less likely to develop a food allergy if they receive only breast milk for 4-6 months, or an infant formula containing hydrolysed protein instead of intact cow's milk protein (hydrolysed means that the protein has been 'cut' into small pieces). There is, however, little scientific evidence to support these preventive measures. The preventive measures that are currently employed in the Dutch child health centres* are safe, but the evidence of their effectiveness with regard to the prevention of food allergies is inconclusive.

There is no scientific basis for other preventive measures.

* The advice for babies who have one or more family members with an allergic disease is: exclusive breast-feeding for at least four (and preferably six) months, or alternatively an infant formula containing partially hydrolysed protein, and gradual introduction of supplementary feeding from six months of age.

Possible diagnostic measures

History taking is a crucial element in the diagnosis of food allergies since it serves to identify suspect foods and provides information about the severity of the symptoms.

Then one can perform a skin-prick test or measure allergen-specific IgE in the blood in order to investigate whether the person in question has been sensitised to the suspect foods. Sensitisation probably triggers symptoms in approximately 50% of cases. Someone can only be said to have a food allergy if consumption of a food allergen causes symptoms.

The only test with which a food allergy can be definitively diagnosed is the double-blind test. Owing to organisational and financial difficulties, this test is only performed in some of the individuals who are eligible for it.

There are several tests in use whose benefit has not been scientifically demonstrated, examples being IgG testing, kinesiology, electrodermal tests and cytotoxic tests. These tests can lead to incorrect diagnosis and treatment.

Possible therapeutic measures

The most important treatment for food allergy consists of not eating or drinking the allergen to which the individual concerned is allergic. However, it is difficult to rule out unintentional consumption of allergens entirely. Furthermore, the diet may become nutritionally deficient as a result of the restricted choice of products.

People who think they suffer from a food allergy, even though reliable diagnostic testing would result in a rejection of this diagnosis, also run the risk of developing a nutrient deficiency by avoiding the consumption of food allergens. This underlines the importance of a proper diagnosis.

The risk of unintentional consumption of allergens and the risk of the diet becoming nutritionally deficient are both greatest where the allergen is present in many food products or where there is a question of allergies to several food allergens. A dietician can help the patient to maintain a nutritionally sound diet and to make optimal use of the following three aids to choosing healthy food:

- 1 the information on the label concerning allergenic ingredients (now compulsory in the EU for 12 substances),
- 2 the information from the ALBA databank with regard to allergenic ingredients (29 allergens),
- 3 notes on the label stating that a product that is, in principle, allergen-free may have been 'contaminated' with an allergen on the production line (the 'may contain' labelling).

As unintentional consumption of allergens can never be completely excluded, medication may be needed in order to control the symptoms. It is extremely important that people who may develop life-threatening reactions should always have an epinephrine* auto-injector about their person. Proper education, instruction and support are crucial in this situation. In the case of more serious reactions that are not life-threatening, corticosteroids and beta-mimetics can be given, in addition to antihistamines. For mild reactions one can use antihistamines.

Several different forms of immunotherapy – some of them highly promising – are currently being developed and investigated. In the future it may well be possible to reduce the severity of allergic reactions to food ingredients.

Recommendations

1 *Continue preventive measures at child health clinics*

There are many reasons why breastfeeding is good for babies. However, the existing body of research into the possible preventive effect of breastfeeding on food allergy has little evidential value. The same applies to infant formulas containing hydrolysed protein. There is no reason to abandon the food allergy-prevention measures that are currently employed by the child health centres**. The Committee argues that these measures should be maintained until better forms of prevention are available.

2 *Development of a simple test for diagnosing cow's milk allergy in infants*

Cow's milk allergy is relatively common in infants. The Committee considers it both desirable and feasible to develop a double-blind test for the diagnosis of this particular form of food allergy which – in case of mild

* Epinephrine is the medical term for adrenaline.

** The advice for babies who have one or more family members with an allergic disease is: exclusive breast-feeding for at least four (and preferably six) months, or alternatively infant formulas containing partially hydrolysed protein, and gradual introduction of supplementary feeding from six months of age.

symptoms – can also be used at the child health centres. Such a test will reduce the inflow of babies into secondary health care and the number of babies that are wrongly classified as sick and given a modified diet.

3 *Development of multidisciplinary guidelines for diagnosis and for the prescribing of the epinephrine auto-injector*

The Committee recommends that a multidisciplinary guideline should be developed for the diagnosis of food allergies. The double-blind test must be used more often since this is the only test that permits a definitive diagnosis of food allergies. It is important to consider what organisational and financial improvements can be made in order to achieve this goal. In chapter 7 the Committee specifies four situations in which it believes that this test should be considered.

The Committee also advocates the development of a multidisciplinary guideline with regard to the prescribing of the epinephrine auto-injector.

4 *Better information for primary healthcare professionals*

The Committee recommends that primary healthcare professionals (general practitioners, child health centre physicians and dieticians) should be given better information about the symptoms and diagnosis of food allergies.

5 *Curb the use of controversial diagnostic tests*

The Committee recommends curbing the use of tests whose value has yet to be scientifically established.

6 *Improve the provision of information to patients*

The provision of information to patients could be better. The Committee recommends to consider periodically which allergens need to be included in the ALBA databank. Furthermore, patients with a food allergy would benefit greatly from the development of an automated system that can be used when shopping, not only because shopping can be extremely troublesome and time-consuming nowadays, but also in order to reduce the risk of unintentional consumption of allergens.

7 *Restriction of 'may contain' labelling*

The 'may contain' labelling places major constraints on food choices. This type of labelling is sometimes used on products with minimal risks. This increases the risk that the diet of a patient with a food allergy could become nutritionally deficient and detracts from the value of the warning in those

cases where it is, in fact, appropriate. The Committee therefore proposes that the use of ‘*may contain*’ labelling should be restricted as much as possible. The first thing to decide is how many food allergy-induced symptoms (possibly subdivided into serious and mild symptoms) are acceptable. The Committee recommends that the government should reach this decision in consultation with patients’ organisations, industry, scientists, medical doctors and dieticians. Based on this accepted residual risk, it is possible – once all of the necessary information is available – to derive and adopt maximum allowable concentrations for allergens in foodstuffs. If a company is able to guarantee that this maximum allowable concentration will not be exceeded for a particular product, the ‘*may contain*’ labelling can be omitted on that product.

8 *Recommendations for research*

The Committee recommends that research be conducted in the following areas:

- Research into more effective methods of prevention and measures that induce or promote tolerance to food in the first year of life.
- Research that may lead to the development of better tests for the diagnosis of food allergy.
- In the light of the recommendation concerning the restriction of the ‘*may contain*’ labelling, supplementary research data may be required with regard to levels of exposure at which allergic reactions occur and the consumption behaviour of people with food allergies. Whether (and to what extent) supplementary data are necessary will depend on the desired level of protection (accepted residual risk).

A methodologically sound European study is currently under way with regard to the prevalence of food allergy, which also includes the collection of Dutch data. The results will be available within a few years. The Committee feels that no other research is required into the prevalence of food allergy at this point in time.

Inleiding

1.1 Vraagstelling

Allergische reacties op voedsel, zoals koemelk of pinda's, staan steeds meer in de belangstelling. Zowel in wetenschappelijke publicaties als in de algemene media wordt er veel over bericht. Onduidelijk is of het om een groeiend volksgezondheidsprobleem gaat, of dat voedselallergie op zich niet zoveel meer voorkomt, maar vooral het bewustzijn erover is toegenomen. Er wordt gezocht naar manieren om het gezondheidsverlies dat gepaard kan gaan met voedselallergie zoveel mogelijk te beperken of te voorkomen.

Voor de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport (VWS) was dit alles aanleiding om advies te vragen aan de Gezondheidsraad. Hij deed dat mede namens de minister van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit (LNV). De volledige tekst van de adviesaanvraag is te lezen in bijlage A. In de adviesaanvraag specificeerde de minister dat het hem ging om IgE-gemedieerde voedselallergie: een vorm waarbij allergische reacties optreden als gevolg van de vorming van IgE-antistoffen.

Om deze vragen te beantwoorden heeft de voorzitter van de Gezondheidsraad de Commissie Voedselallergie ingesteld. De eerste vergadering van deze commissie vond plaats op 17 juni 2004. De samenstelling van de commissie is te vinden in

bijlage B. Vanuit haar specifieke taak, advisering op basis van wetenschappelijke inzichten, formuleert de commissie de volgende vragen:

Inventarisatie van het probleem

- 1 Wat is bekend over de prevalentie van IgE-gemedieerde voedselallergie in verschillende leeftijdsgroepen in de bevolking?
- 2 Wat is bekend over een eventuele toename van het aantal gevallen van voedselallergie?
- 3 Wat is bekend over het verwachte gezondheidsverlies en wat zijn de kosten die daarmee gepaard gaan?

Oordeel over de verklaringen

- 4 Welke wetenschappelijk gefundeerde verklaringen zijn er voor het ontstaan van voedselallergie?

Advies over diagnostiek, behandeling en preventie

- 5 Welke vormen van diagnostiek, behandeling en preventie blijken het meest effectief om gezondheidsverlies door voedselallergie te voorkomen of beperken?
- 6 Welke maatregelen zijn gewenst om gebruik te maken van deze effectieve interventies, ook vanuit het oogpunt van kosteneffectiviteit?
- 7 Welke overige aanbevelingen zijn te geven?

1.2 Werkwijze

De commissie wilde in een vroeg stadium kennisnemen van de inzichten van maatschappelijke groeperingen die specifieke praktijkkennis over voedselallergie kunnen hebben. Deze organisaties werden aangeschreven. In bijlage C is de brief opgenomen, met een vermelding van de geadresseerden.

De commissie ontving daarop geschreven reacties van het Nederlands Anafylaxis Netwerk, de Nederlandse Vereniging van Diëtisten en de Federatie Nederlandse Levensmiddelen Industrie (FNLI). Op verzoek van de Stichting Voedselallergie vond een gesprek plaats tussen een vertegenwoordiger van deze stichting en de voorzitter en secretaris van de commissie.

Drie andere commissies van de Gezondheidsraad waren gelijktijdig bezig met vragen die betrekking hebben op het immuunsysteem of op allergische ziekten: de commissie die zich bezig hield met de toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma³², de commissie die vragen beantwoordt over astma, luchtwegallergie en de invloed van omgevingsfactoren, en de commissie die vragen beantwoordt betreffende de normstelling van allergene stoffen op de werkplek. Met deze drie commissies heeft inhoudelijke afstemming plaatsgevonden.

1.3 Definities

In het alledaagse taalgebruik circuleren verschillende termen om nadelige reacties op bepaalde voedingsmiddelen mee aan te duiden, zoals overgevoeligheid, allergie en intolerantie. In dit advies wordt de indeling gevolgd die in 2001 is voorgesteld door de *European Academy of Allergology and Clinical Immunology*^{1,2} en die in 2004 met een kleine wijziging* is geaccepteerd door de *World Allergy Organisation*³. Hieronder volgt een toelichting van de voor dit advies meest relevante termen. In figuur 1 is weergegeven hoe de verschillende vormen van voedselovergevoeligheid ten opzichte van elkaar staan. Bijlage D bevat een verklarende woordenlijst.

Primaire en secundaire IgE-gemedieerde voedselallergie

Dit advies gaat over IgE-gemedieerde voedselallergie: overgevoeligheid voor voedselbestanddelen waarbij de klachten veroorzaakt worden door IgE-antistoffen (IgE staat voor immunoglobuline type E). Een IgE-gemedieerde voedselallergie ontstaat in twee fasen. Eerst vindt sensibilisatie plaats. Het lichaam maakt dan allergeenspecifieke IgE-antistoffen aan, die onder meer in het bloed circuleren, maar er is nog geen sprake van klachten. Bij herhaalde blootstelling kunnen vervolgens allergische klachten ontstaan. Die tweede fase treedt waarschijnlijk op bij ongeveer de helft van de personen die al gesensibiliseerd zijn voor een voedselallergeen.

IgE-gemedieerde voedselallergie kan worden onderverdeeld in primaire en secundaire voedselallergie. Bij primaire voedselallergie ontstaan allergische reacties nadat de persoon eerder voor het betreffende voedselallergeen gesensibiliseerd was geraakt. Dat is bijvoorbeeld het geval bij allergieën voor koemelk, pinda's en noten. Bij secundaire voedselallergie (ook wel kruisreactieve voedsel-

* De enige significante verandering tussen 2001^{1,2} en 2004³ betreft het gebruik van de termen dermatitis en eczeem in 2004, terwijl in 2001 de term Atopic eczema dermatitis syndroom (AEDS) werd gebruikt.

allergie genoemd) wordt een persoon in eerste instantie gesensibiliseerd en allergisch voor een stof die wordt ingeademd (zoals pollen of latexdeeltjes). Omdat die stof een structurele gelijkenis vertoont met bepaalde voedselallergenen, kan vervolgens ook een allergische reactie op voedsel ontstaan. Zo is een deel van de mensen die allergisch zijn voor het berkenpollenallergeen *bet v 1* ook gesensibiliseerd voor fruit en noten. Dat kan weer leiden tot klachten na het eten van appels, peren, kersen en hazelnoten. En een deel van de mensen met een allergie voor latex (natuurrubber) wordt ook allergisch voor onder andere kiwi, banaan, tamme kastanje en boekweit.

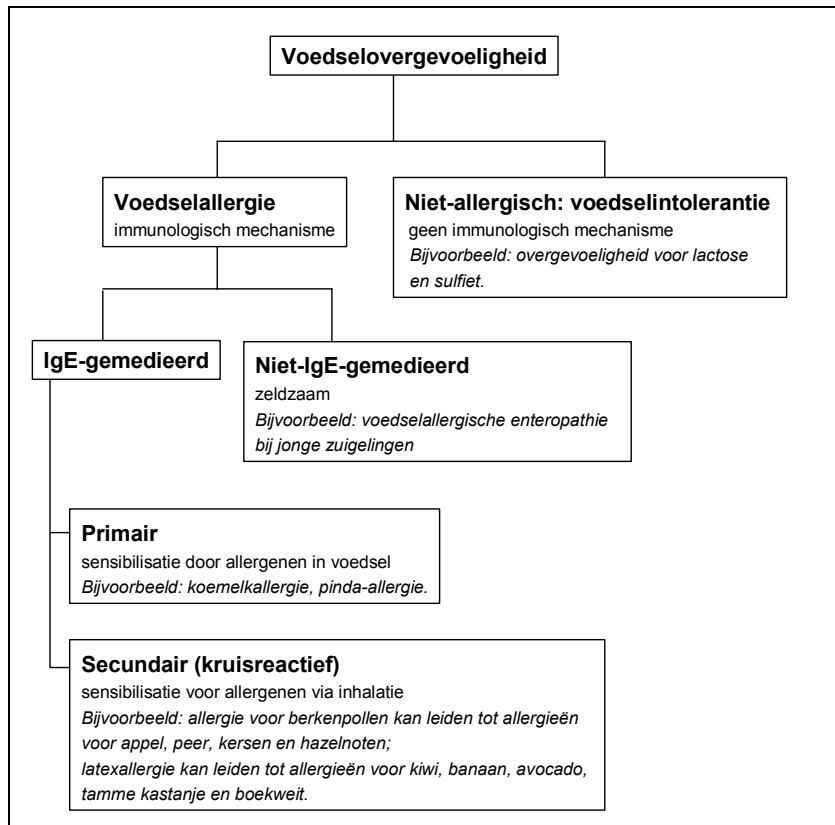
Andere IgE-gemedieerde allergieën

Voedselallergie is slechts één van de aandoeningen die door een allergische reactie veroorzaakt worden. Andere voorbeelden van allergische ziekten en aandoeningen zijn: allergisch astma, allergische rinitis en contactallergieën. Als de allergische reactie wordt veroorzaakt door IgE wordt in de literatuur vaak de term ‘atopische aandoeningen’ gebruikt. Atopie is een persoonlijke of familiale aanleg om IgE-antistoffen te produceren in reactie op lage doses allergenen, gewoonlijk eiwitten, en om de typische symptomen van astma, rinoconjunctivitis, of constitutioneel eczeem te krijgen.

Als voedselallergie op jonge leeftijd ontstaat, is dat vaak een van de eerste van een reeks atopische aandoeningen. De term ‘atopische mars’ wordt gebruikt voor de ontwikkeling van eczeem, gastro-intestinale klachten en voedselallergie gedurende de eerste vijf levensjaren. Vaak ontstaan dan op latere leeftijd ook nog rinitis en astma.

Niet-IgE-gemedieerde voedselallergie en niet-allergische overgevoeligheid

Naast IgE-gemedieerde voedselallergie – de vorm die centraal staat in dit advies - bestaan er ook andere vormen van voedselovergevoeligheid: niet-IgE-gemedieerde voedselallergie en niet-allergische voedselovergevoeligheid. Soms is er discussie over tot welke vorm bepaalde klachten gerekend moeten worden. Zo heeft coeliakie (overgevoeligheid voor gluten) aspecten van niet-IgE-gemedieerde voedselallergie, voedselintolerantie en auto-immuunziekte.



Figuur 1 Vormen van voedselovergevoeligheid en de plaats van IgE-gemedieerde voedselallergie (het onderwerp van dit advies) in dit geheel.

Voedselallergische enteropathie bij jonge zuigelingen is de belangrijkste vorm van niet-IgE-gemedieerde voedselallergie, als coeliakie buiten beschouwing wordt gelaten. Dit ziektebeeld, waarbij kinderen ernstige darmklachten hebben, komt echter maar weinig voor: slechts een paar procent van alle voedselallergieën bij jonge zuigelingen wordt erdoor veroorzaakt.

Voorbeelden van niet-allergische voedselovergevoeligheid of voedselintolerantie zijn overgevoeligheid voor lactose en sulfiet. Als coeliakie tot deze categorie wordt gerekend, valt ook de overgevoeligheid voor gluten hieronder.

1.4 Opzet van het advies

In hoofdstuk 2 inventariseert de commissie de wetenschappelijke gegevens over de prevalentie van voedselallergie, de eventuele trends die zich daarin aftekenen en wat bekend is over de ziektelast en de kosten die gepaard gaan met dit gezondheidsprobleem. Daarmee is dan de ernst van het probleem in kaart gebracht. Ook wordt zo duidelijk waar wellicht kennislacunes zijn. Hoofdstuk 3 is gewijd aan de stand van kennis over oorzaken. Welke factoren houden verband met de ontwikkeling van een voedselallergie? En hoe sterk zijn de wetenschappelijke bewijzen voor de verschillende verklaringen?

Dan gaat het advies over naar de mogelijkheden om voedselallergie effectief te voorkomen, diagnosticeren en behandelen. In hoofdstuk 4 wordt nagegaan welke mogelijkheden er zijn om te voorkomen dat mensen een voedselallergie ontwikkelen. Ook worden daar de risico's besproken van de onnodige beperkingen die mensen zich opleggen als zij ten onrechte menen een voedselallergie te hebben. In hoofdstuk 5 worden methoden voor diagnostiek van IgE-gemedieerde voedselallergie besproken. In hoofdstuk 6 gaat het over de mogelijkheden om een voedselallergie te behandelen.

Het advies sluit af met een hoofdstuk waarin de belangrijkste conclusies en aanbevelingen in samenhang worden besproken.

Voedselallergie als volksgezondheidsprobleem

Hoe vaak komt voedselallergie voor in de bevolking? Is er sprake van een stijgende lijn in het aantal gevallen, zoals wel wordt aangenomen, of zijn daarvoor geen aanwijzingen? Wat is de ziektelast? En welk beeld komt uit dat alles naar voren over voedselallergie als probleem voor de volksgezondheid, inclusief de kosten die ermee gepaard gaan? Dit zijn de vragen die centraal staan in dit hoofdstuk. Om ze te kunnen beantwoorden geeft de commissie eerst aan welke problemen zich voordoen met het verzamelen en interpreteren van gegevens.

2.1 Onderzoeksmethoden en beschikbaarheid van gegevens

Interpretatie en vergelijking

Om te inventariseren op welke schaal voedselallergie voorkomt en hoeveel gezondheidsverlies daarmee gepaard gaat, zijn onderzoeksgegevens nodig. Het is echter een complex onderzoeksgebied met veel variabelen, die op verschillende wijzen onderzocht zijn. Bij het interpreteren van de resultaten uit onderzoek moet daar dan ook rekening mee gehouden worden.

Het vaststellen van een voedselallergie is vaak moeilijk, omdat een groot aantal factoren een rol kan spelen bij de totstandkoming van de allergische reactie. Allergenen komen vaak in een groot aantal voedingsmiddelen voor. Vooral bij complexe voedingsmiddelen is het dan lastig om te bepalen welk ingrediënt

verantwoordelijk is voor de allergische reactie. Daarnaast zijn er grote verschillen tussen patiënten in de aard en ernst van de reacties en de minimale hoeveelheid allergeen die nodig is om een reactie te ontlokken. Bovendien reageren sommige patiënten op meerdere allergenen. Dat kan komen doordat die allergenen qua chemische structuur op elkaar lijken (kruisreactiviteit), maar ook onafhankelijke sensibilisatie voor meerdere allergenen is mogelijk.

Verder laten de onderzoeksresultaten zich niet altijd zonder probleem interpreteren en vergelijken, omdat uiteenlopende methoden worden gebruikt, waaronder zelfrapportage door middel van telefonische enquêtes of vragenlijsten, het anamnestic gesprek, huidpriktests en bloedtests, en zogenoemd provocatieonderzoek waarbij mensen oplopende doseringen van een allergeen krijgen toegediend. Met de ene methode is het mogelijk om onderscheid te maken tussen de verschillende vormen van voedselovergevoeligheid, of uitspraken te doen over IgE-gemedieerde voedselallergie, met andere methoden worden alle vormen van voedselovergevoeligheid op één hoop gegooid. Het gebruik van zulke uiteenlopende methodes bemoeilijkt de interpretatie en vergelijkbaarheid van de uitkomsten. De kwalitatief beste bevestiging van een voedselallergie of andere vormen van voedselovergevoeligheid bij individuele personen wordt verkregen uit dubbelblind placebogecontroleerd provocatieonderzoek.

Naast verschillen in de onderzoeksmethodiek kan de vergelijkbaarheid van studies ook verminderd worden door verschillen tussen onderzoekspopulaties en de wijze waarop de proefpersonen zijn geselecteerd. Veel onderzoeken zijn gebaseerd op patiëntenpopulaties met klachten of individuen waarbij al een voedselallergie is vastgesteld.

Registratiegegevens

In theorie kunnen prevalentiecijfers ontleend worden aan registratiegegevens (bijvoorbeeld huisartsenregistraties). In Nederland is er geen centrale registratie van gegevens over voedselallergie. Zo'n register is overigens ook niet de beste methode om inzicht te krijgen in de prevalentie van voedselallergie.

Onderregistratie kan namelijk ontstaan als patiënten allergische reacties op voedsel niet op eigen initiatief aan hun (huis-)arts melden. Zo is het mogelijk dat zij hun symptomen niet herkennen als allergische reactie, of dat ze de allergie niet ernstig genoeg vinden, of dat ze geen oplossing verwachten van een eventuele behandeling. De geregistreerde gevallen zouden daardoor het topje van de ijsberg kunnen vormen.

Daar staat tegenover dat er ook oorzaken van overregistratie zijn. We weten dat een aanzienlijke groep denkt een voedselallergie te hebben, terwijl dat in werkelijkheid niet het geval is (zie ook paragraaf 2.1.3). Veel patiënten maken geen onderscheid tussen voedselallergie en andere vormen van overgevoeligheid voor voedsel. Dat geldt ook voor sommige onderzoekers. Goede registratie is alleen mogelijk als er sprake is van een goede diagnose.

Beschrijvend epidemiologisch onderzoek

De enige manier om harde prevalentiegegevens te verkrijgen is door beschrijvend epidemiologisch onderzoek op basis van goed gedefinieerde objectieve parameters in ongeselecteerde populaties. Dit soort systematisch onderzoek ontbreekt. Bij het beschikbare onderzoek is vaak gebruik gemaakt van zelfrapportage door de onderzochte personen.

Een probleem bij beschrijvend epidemiologisch onderzoek is selectieve deelname. Mensen met een (veronderstelde) voedselallergie zijn wellicht eerder geneigd aan een onderzoek deel te nemen dan mensen zonder klachten, waardoor deze groep oververtegenwoordigd kan zijn in de steekproef. In studies met een hoge respons speelt dit type vertekening echter een kleinere rol.

Zelfgerapporteerde voedselovergevoeligheid

Uit verschillende studies blijkt dat zelfrapportage over voedselovergevoeligheid tot aanzienlijk hogere prevalentiecijfers leidt dan wanneer een objectieve test wordt gedaan. Klachten worden veel vaker aan voedselovergevoeligheid toegeschreven dan terecht is. Bovendien wordt in de volksmond de term ‘voedselallergie’ gebruikt voor alle vormen van voedselovergevoeligheid.

In een Britse studie rapporteerde 20 procent van de deelnemers dat zijzelf of een gezinslid een voedselovergevoeligheid hadden. Bij 281 van de personen met veronderstelde voedselovergevoeligheid werd vervolgens een dubbelblinde placebocontroleerde provocatietest gedaan. Slechts bij één op de vijf personen bevestigde de test de gerapporteerde voedselovergevoeligheid.⁴

In een Nederlandse studie onder volwassenen rapporteerde 12 procent overgevoelig te zijn voor bestanddelen in de voeding. In deze groep werd de gerapporteerde overgevoeligheid slechts bij één op de zes mensen objectief bevestigd.⁵ Bij dit onderzoek werd een reeks van testmethoden gebruikt, waarbij iedere volgende test alleen werd uitgevoerd als de uitkomst van de voorafgaande test positief was. Om die reden werd de provocatietest uitgevoerd bij slechts een deel van

de mensen die aangaven een voedselovergevoeligheid te hebben. De objectief vastgestelde prevalentie is daardoor in dit onderzoek mogelijk iets onderschat. Uit de resultaten blijkt echter duidelijk dat zelfrapportage een overschatting geeft van de prevalentie van voedselovergevoeligheid.

In een Amerikaanse studie in een kliniek voor verloskundige- en zuigelingen-zorg werden kinderen vanaf de geboorte tot hun derde verjaardag gevolgd. Bij de zuigelingen en peuters die volgens hun ouders koemelkallergie hadden, werd deze verdenking via een provocatietest onderzocht. In één op de drie gevallen bevestigde de provocatietest de diagnose. De meeste meldingen van voedselovergevoeligheid betroffen overigens het eerste levensjaar en waren van voorbijgaande aard.⁶

Deze onderzoeken over het verschil tussen zelfrapportage en objectieve diagnose betreffen alle vormen van voedselovergevoeligheid.

Conclusie

De beste gegevens over de prevalentie van voedselallergie worden verkregen door beschrijvend epidemiologisch onderzoek in ongeselecteerde populaties, waarbij de diagnose wordt bevestigd met dubbelblind placebocontroleerd provocatieonderzoek. Als andere onderzoeksmethoden worden gebruikt beïnvloedt dat de hoogte van de schatting. Zo leiden zelfgerapporteerde gegevens over voedselallergie tot prevalentieschattingen die een factor vijf hoger kunnen liggen dan de werkelijke prevalentie.

2.2 Prevalentie van voedselallergie

Welk beeld komt uit het beschikbare en bruikbare onderzoek naar voren over de prevalentie van voedselallergie?

In 2004 concludeerde de European Food Safety Authority (EFSA) dat er te weinig kwalitatief goede onderzoeksgegevens zijn om de prevalentie van voedselallergie op een betrouwbare manier te schatten.⁷ Sindsdien is dat beeld nog weinig verbeterd. Wel is er het vooruitzicht dat goede prevalentiegegevens binnen enkele jaren beschikbaar zullen komen. In 2005 is namelijk het EuroPrevall-project gestart: een groot Europees onderzoek naar voedselallergie.⁸ Eén van de doelstellingen is het verkrijgen van kwalitatief goede informatie over de prevalentie van voedselallergie, gebaseerd op diagnostiek met de dubbelblinde placebocontroleerde provocatietest. Dit onderzoek wordt uitgevoerd in vele landen, waaronder Nederland. In 2008 wordt de gegevensverzameling van het EuroPrevall-onderzoek afgerond.

Met de op dit moment beschikbare gegevens kan daarom slechts een indicatie voor de orde van grootte van de prevalentie aangegeven worden. In deze paragraaf komen achtereenvolgens aan bod: cijfers over de totale prevalentie voedselallergie in de bevolking, cijfers over de prevalentie van allergieën voor specifieke voedselallergenen, en cijfers over de prevalentie van potentieel levensbedreigende voedselallergie.

2.2.1 *Prevalentie in de bevolking*

Schattingen van de prevalentie van voedselovergevoeligheid (voedselallergie plus voedselintolerantie) in de algemene bevolking komen veelal uit op 1 tot 3 procent. Voor kinderen worden vaak hogere schattingen aangegeven, in de richting van 4 tot 6 procent. Getallen voor voedselallergie zijn schaarser, maar suggereren wat lagere waarden, in de orde van grootte van minder dan 1 tot 2 procent voor volwassenen en 1 tot 3 procent voor kinderen. Deze prevalentiecijfers zijn afgeleid op basis van het algemene beeld uit verschillende studies. In individuele studies worden vaak afwijkende percentages gegeven.^{7,9-11}

Zuigelingen (tot één jaar) lijken een aparte subpopulatie te vormen. Koemelkallergie is de meest voorkomende vorm van voedselallergie bij zuigelingen. Voor het eerste levensjaar wordt de prevalentie doorgaans op twee tot drie procent geschat (in sommige studies hoger). In het volgende hoofdstuk wordt besproken hoeveel wetenschappelijk bewijs er is voor een verband tussen enerzijds het type voeding dat de zuigeling krijgt (borstvoeding of kunstvoeding) en anderzijds het risico van koemelkallergie. Koemelkallergie verdwijnt meestal vóór het vijfde levensjaar¹²⁻¹⁵, maar bij een deel van de kinderen kan koemelkallergie langer aanwezig blijven¹⁶.

2.2.2 *Prevalentie per voedingsmiddel*

De Food and Agriculture Organization van de Verenigde Naties stelt dat de volgende acht voedselallergenen verantwoordelijk zijn voor ongeveer 90 procent van alle voedselallergieën: melk, kippenei, vis, schaal- en schelpdieren, tarwe, pinda, noten en soja.^{17,18}

Voor individuele voedingsmiddelen ontbreken in veel gevallen echter betrouwbare prevalentiegegevens. Een belangrijke beperking van de beschikbare studies is dat de prevalentieschattingen meestal gebaseerd zijn op onderzoek bij mensen met klachten of reeds vastgestelde (voedsel)allergieën, en dus niet op onderzoek in de algemene bevolking.⁷ Dit zou kunnen verklaren waarom voor individuele allergenen soms hogere allergieprevalenties worden gerapporteerd

dan voor voedselallergie in het algemeen. Verder zijn veel patiënten allergisch voor meerdere allergenen. De optelsom van prevalentiegegevens over individuele allergenen levert daardoor geen betrouwbare schatting van de prevalentie van voedselallergie in de bevolking.

Voor individuele allergenen die aanleiding geven voor de meest voorkomende allergieën worden prevalenties genoemd die meestal ergens liggen tussen 0,2 en circa 3 procent. Ook hier geldt dat in sommige studies voor sommige allergenen andere (hogere) percentages genoemd worden. Onder kinderen, en vooral onder zuigelingen, lijkt de prevalentie voor sommige allergenen hoger dan onder volwassenen. Zo heeft naar schatting tussen de 2 en 3 procent van de zuigelingen een allergie voor koemelk, terwijl koemelkallergie bij volwassenen zeldzaam is.

2.2.3 *Prevalentie van potentieel levensbedreigende voedselallergie*

Wat is bekend over de prevalentie van potentieel levensbedreigende voedselallergie? De commissie doelt hierbij op vormen van voedselallergie die (kunnen) leiden tot anafylaxie. Anafylaxie is een levensbedreigende reactie in het gehele lichaam die zich vooral uit in benauwdheid en een sterke daling van de bloeddruk.

Onderzoek naar de prevalentie van potentieel levensbedreigende voedselallergie is vrijwel niet beschikbaar. In één studie is geschat dat 0,0004 procent van de bevolking van de Verenigde Staten risico loopt om een anafylactische reactie door voedsel te krijgen.¹⁹

De commissie heeft geprobeerd om de prevalentie van potentieel levensbedreigende voedselallergie te schatten op basis van het aantal epinefrine-autoinjectors dat jaarlijks in Nederland worden voorgeschreven. Per jaar gaat het in Nederland om ongeveer 13 600 recepten voor de epinefrine-auto-injector en ongeveer 3400 recepten voor de junior-versie van de epinefrine-auto-injector.* De maximale houdbaarheid van de auto-injector is één jaar en apothekers verkopen in principe alleen een auto-injector als de houdbaarheid nog tenminste 6 maanden is. Ervan uitgaande dat de gemiddelde houdbaarheid bij aanschaf 9 maanden is en dat alle patiënten op het moment dat de houdbaarheid is verstreken een nieuw exemplaar aanschaffen, moeten de genoemde aantallen vermenigvuldigd worden met drievierde (respectievelijk 10 200 en 2550). Een flink deel van de patiënten krijgt twee recepten voorgeschreven, zodat één van beide auto-

* Cijfers uit de 2005, toen in Nederland slechts één merk epinefrine-auto-injector verkocht werd (de Epipen[®] en de Epipen-junior[®]). Inmiddels is er ook een ander merk te koop: de Anapen[®] en de Anapen-junior[®].

injectors bijvoorbeeld op het kinderdagverblijf, de school of het werk kan worden neergelegd. Stel dat 50 tot 75 procent van de mensen twee auto-injectors hebben, dan is de epinefrine-auto-injector voorgeschreven aan 5800 tot 6800 volwassenen en aan 1450 tot 1700 kinderen.

Enkele buitenlandse studies geven een beeld van het aandeel van voedselallergie in de totale incidentie van anafylaxie. In een Engelse studie werd 60 procent van in totaal 172 ziekenhuisopnames als gevolg van anafylaxie veroorzaakt door voedselallergie.²⁰ In een andere Engelse studie was dat 66 procent op een totaal van 13 230 ziekenhuisopnames door anafylaxie.²¹ In een Amerikaanse studie zijn 266 gevallen van anafylaxie beschreven; van 168 gevallen werd de oorzaak achterhaald en in 89 gevallen (53 procent) was dat een voedingsbestanddeel.²² In een oudere Deense studie van zeer beperkte omvang (in totaal 20 ziekenhuisopnames door anafylaxie) waren slechts twee gevallen (10 procent) het gevolg van voedselallergie.²³

Op basis van de eerste twee studies schat de commissie dat zo'n zestig procent van alle gevallen van anafylaxie veroorzaakt wordt door voedselallergie. Voor jonge kinderen ligt dat percentage mogelijk hoger; we gaan uit van 80 procent. Met die correctiefactoren wordt het aantal patiënten met potentieel levensbedreigende voedselallergie op basis van het aantal voorgeschreven epinefrine-auto-injectors geschat op zo'n 3500 tot 4100 volwassenen en 1200 tot 1400 kinderen. Bij elkaar zou het dan gaan om zo'n 4700 tot 5500 patiënten met gediagnosticeerde potentieel levensbedreigende voedselallergie.

De juniorversie wordt alleen voorgeschreven aan kinderen tot 30 kilogram, dus tot ongeveer 10 jaar. De populatie van kinderen tot 10 jaar omvat ongeveer 1,8 miljoen kinderen; de populatie van 10 jaar en ouder omvat ongeveer 14,2 miljoen personen. Daaruit vloeit voort dat het naar schatting per 100 000 kinderen in de leeftijdsgroep tot 10 jaar om ongeveer 65 tot 75 kinderen gaat. Per 100 000 personen van 10 jaar en ouder gaat het om zo'n 25 tot 30 personen.

Gegevens over de incidentie van anafylactische shock

Ook gegevens over ziekenhuisopnames door anafylactische reacties geven informatie over de omvang van het probleem voor de volksgezondheid. Dit type gegevens heeft verder informatie opgeleverd over welke voedselallergenen de ernstige klachten veroorzaken. Zij geven echter geen informatie over de prevalentie, omdat onduidelijk is met welke frequentie personen met een potentieel levensbedreigende voedselallergie in het ziekenhuis belanden.

Van alle voedselallergenen zijn pinda en noten de belangrijkste veroorzakers van anafylactische reacties. In een Engelse studie naar 90 gevallen van anafylaxie door voedselallergie werd 47 procent door pinda veroorzaakt en 26 procent door noten, terwijl diverse andere voedselallergenen (fruit, kippenei, koemelk, peulvruchten, vis, schaaldieren, sesam, aardappel, gelatine) ieder slechts een klein aandeel leverden.²⁰ Als wordt gekeken naar de fatale anafylactische reacties leveren pinda en noten een nog groter aandeel. In een Amerikaanse publicatie over 32 sterfgevallen door voedselallergie was 63 procent het gevolg van pinda en 31 procent van noten; slechts twee sterfgevallen werden door andere voedselallergenen veroorzaakt (vis en melk).²⁴

Hieronder worden de uitkomsten van buitenlandse studies gepresenteerd waarin een schatting is gemaakt van het aantal ziekenhuisopnames door anafylaxie en het aantal ziekenhuisopnames als gevolg van potentieel levensbedreigende voedselallergie. De getallen zijn samengevat in tabel 1.

In een Amerikaans onderzoek, uitgevoerd in Olmsted County (Minnesota) in de periode van 1983 tot 1988, werd het aantal ziekenhuisopnames door anafylaxie geschat op 2,1 per 100 000 inwoners per jaar.²⁵

In een prospectief onderzoek zijn alle ziekenhuisopnames als gevolg van allergische reacties veroorzaakt door voedingsmiddelen bij Britse en Ierse kinderen tot 16 jaar opgespoord in de periode 1998-2000. De incidentie werd geschat op 0,89 ziekenhuisopnames per 100 000 kinderen per jaar. In 25 procent van de gevallen was sprake van een ernstige* reactie.²⁶

In Engeland werd het aantal ziekenhuisopnames naar aanleiding van voedselallergieën in 2000 geschat op 2,8 opnames per 100 000 inwoners per jaar. Er was sprake van een sterke en gestage stijging over het daaraan voorafgaande decennium: in 1990 lag het aantal opnames door voedselallergie nog 5 tot 6 keer lager. Uit tabel 1 blijkt dat ook voor het aantal ziekenhuisopnames naar aanleiding van anafylaxie (ongeacht de oorzaak daarvan) een sterke stijging werd gevonden.²¹

* De reactie werd als ernstig geclassificeerd als er sprake was van één van de volgende vijf criteria: cardiorespiratoir arrest, noodzaak van inotropische ondersteuning, vloeistofbolus tenminste 20 ml/kg, toediening van meerdere doses epinefrine of vernevelde bronchodilator.

Tabel 1 Publicaties over het aantal ziekenhuisopnames door anafylaxie in het algemeen en door anafylaxie veroorzaakt door voedselallergie.

land ^{referentie}	jaar	aantal ziekenhuisopnames		ziekenhuisopnames per 100 000 inwoners per jaar (95% betrouwbaarheidsinterval)	
		anafylaxie	anafylaxie door voedselallergie	anafylaxie	anafylaxie door voedselallergie
Groot-Brittannië en Ierland ²⁶	1998-2000	niet bekend	229	niet bekend	0,89
Engeland ²¹	2000	ruim 2000	ruim 1300	4,1	2,8
Engeland ²¹	1990	± 300	200-250	0,6	0,5
VS (regio) ²⁵	1983-88	niet bekend	niet bekend	2,1	niet bekend
Denemarken ²³	<1989	20	2	3,2	0,3

In een Deense studie uit 1989 werd de incidentie van anafylactische shock op basis van 20 ziekenhuisopnames gedurende een periode van 13 jaar geschat op 3,2 gevallen per 100 000 inwoners per jaar. Twee gevallen (10 procent) werden veroorzaakt door voedselallergie, zodat de incidentie van anafylaxie door voedselallergie rond de 0,3 gevallen per 100 000 inwoners per jaar lag. Vanwege de beperkte omvang van deze studie kan er echter sprake zijn van aanzienlijke over- of onderschattingen.²³

Uit tabel 1 blijkt dat schattingen van de incidentie van ziekenhuisopnamen door anafylaxie variëren tussen 0,6 en 4,1 per 100 000 inwoners per jaar. Omgerekend naar de bevolkingsomvang in Nederland zou het dan jaarlijks gaan om 100 tot 650 ziekenhuisopnames. Toegespitst op de incidentie van ziekenhuisopnamen als gevolg van anafylaxie door voedselallergie komt men uit op tussen 0,3 en 2,8 per 100 000 inwoners per jaar. Omgerekend naar de Nederlandse bevolkingsomvang zou het dan jaarlijks gaan om 50 tot 450 ziekenhuisopnames door voedselallergie.

Een Nederlandse bron voor de schatting van de incidentie van anafylactische shock is de Landelijke Medische Registratie (LMR). Daar zijn in een periode van 2000 tot en met 2004 in totaal 1363 ziekenhuisopnames door anafylaxie geregistreerd, dus gemiddeld zo'n 270 opnames per jaar (gegevens verkregen van Prismant, persoonlijke mededeling dr. W. Hoogen Stoevenbeld). Daarbij was er in deze 5 jaar sprake van een geleidelijke toename. Een overzicht staat in tabel 2. In de Landelijke Medische Registratie LMR is anafylaxie niet uitgesplitst naar oorzaak, zodat onduidelijk is hoeveel van deze opnames door voedselallergie werden veroorzaakt. In het begin van deze paragraaf is geschat dat zo'n 60 procent van de gevallen van anafylaxie door voedselallergie wordt veroorzaakt. Als we

aannemen dat dit percentage hier ook van toepassing is, dan zou voedselallergie in Nederland jaarlijks tot zo'n 160 ziekenhuisopnames leiden. Dit betekent dat voor elk van de honderd ziekenhuizen in Nederland gemiddeld 1,6 opnames per jaar van mensen met een anafylaxie door voedselallergie.

Voor anafylaxie liggen de waarden van de Landelijke Medische Registratie in de orde van grootte die ook in buitenlands onderzoek is gevonden.

Gegevens over sterfte

Gegevens over sterfte zijn beschikbaar in de registratie van het Centraal Bureau voor de Statistiek. Over de jaren 2001 tot en met 2005 registreerde het CBS in totaal vijf sterfgevallen door anafylactische shock met voedsel als primaire of secundaire doodsoorzaak. Er waren tien sterfgevallen door anafylaxie waarbij de oorzaak niet was vastgesteld (zie tabel 2). Mogelijk bevat dit register niet alle gevallen van sterfte door anafylaxie, maar waarschijnlijk wel een groot deel. (Persoonlijke mededeling dr. J. Kardaun).*

Er is verder een Amerikaanse en een Britse studie naar sterfte door voedselallergie.

Tabel 2 Ziekenhuisopnames en sterfte door anafylaxie en voedselallergie in Nederland.

jaar	ziekenhuisopnames		sterfte door anafylaxie ^c	
	anafylactische shock ^a	anafylaxie door voedselallergie ^b	voedsel aange-toond als oorzaak	onbekende oorzaak ^d
2000	250	150	-	-
2001	227	135	0	1
2002	270	160	1	3
2003	286	170	1	2
2004	330	200	0	3
2005	-	-	3	1
gemiddeld	273	163	1	2

a Gegevens van Prismant (persoonlijke mededeling dr. W. Hoogen Stoevenbeld).

b Geschat als 60 procent van het door Prismant aangegeven totaal aantal ziekenhuisopnames als gevolg van anafylaxie, afgerond op vijftallen.

c Gegevens van Centraal Bureau voor de Statistiek (persoonlijke mededeling dr. J. Kardaun).

d Hierbij zijn uitgesloten de gevallen van anafylaxie waarbij op het doodsoorzakenformulier is gespecificeerd dat ze zijn veroorzaakt door een adequaat toegepast geneesmiddel, voeding of serum.

* Doodsoorzaken worden geregistreerd op een doodsoorzakenformulier en vervolgens door het CBS gecodeerd. Fatale allergische reacties op voedsel geven een duidelijk ziektebeeld en zullen dus meestal op het doodsoorzakenformulier vermeld worden. Maar als een persoon dood wordt aangetroffen en de doodsoorzaak wordt niet herleid, kunnen allerlei acute oorzaken worden verondersteld, waaronder ook deze. Om die reden kan niet worden uitgesloten dat op de doodsoorzakenformulieren gevallen gemist worden. Bij de verwerking van de gegevens van de doodsoorzakenformulieren in het CBS-register worden geen fouten verwacht.

De Amerikaanse Academy of Allergy, Asthma and Immunology heeft in samenwerking met het Food Allergy and Anaphylaxis Network een register van fatale anafylactische effecten van voedsel opgezet. In de jaren 1994-1999 werden 32 sterfgevallen als gevolg van voedselallergie aan dit register gemeld. Slechts weinigen beschikten over een epinefrine-auto-injector. Bij vier patiënten werd epinefrine direct na het ontstaan van de allergische reactie ingespoten, helaas zonder het gewenste effect. Bij tien andere sterfgevallen werd dit op een later moment gedaan. Van 25 van deze 32 personen kon achterhaald worden of ze astma hadden. Dat bleek bij 24 van hen het geval te zijn. De auteurs schatten het totale aantal van dergelijke sterfgevallen in de VS op 150 per jaar.²⁴ Omgerekend op basis van de bevolkingsomvang zou dat in Nederland neerkomen op ongeveer acht sterfgevallen per jaar. Door verschillen tussen de VS en Nederland, bijvoorbeeld in de gemiddelde reistijd naar het dichtstbijzijnde ziekenhuis, is dit een onzekere schatting.

In het eerder genoemde grote onderzoek onder Britse en Ierse kinderen tot 16 jaar in de periode 1998-2000 waren er drie sterfgevallen als gevolg van voedselallergie en zes bijna-fatale gevallen.²⁶ Omgerekend naar de Nederlandse populatieomvang van ongeveer 3,2 miljoen kinderen tot 16 jaar, zou het dan gaan om ongeveer één sterfgeval per twee jaar in deze leeftijdsgroep. Eén van de drie kinderen in deze studie overleed ondanks het feit dat epinefrine op de juiste manier was toegediend. Bij drie van de zes bijna-fatale gevallen werd de situatie levensbedreigend doordat een te hoge dosering epinefrine was toegediend.

Op basis van deze gegevens schat de commissie dat voedselallergie in Nederland jaarlijks één of hooguit enkele sterfgevallen veroorzaakt.

Conclusie

De bovenstaande berekeningen zijn met veel onzekerheden omgeven. Toch formuleert de commissie enige voorzichtige conclusies:

- Het aantal mensen met potentieel levensbedreigende voedselallergie in Nederland ligt mogelijk in de orde van grootte van vier- tot zesduizend, onder wie duizend tot vijftienhonderd kinderen. Per 100 000 kinderen in de leeftijdsgroep tot 10 jaar zijn dat er naar schatting 65 tot 75, en per 100 000 volwassenen zo'n 25 tot 30.
- Het aantal personen dat jaarlijks in Nederland in het ziekenhuis belandt als gevolg van een door de voeding veroorzaakte allergische reactie ligt waarschijnlijk in de orde van grootte van enkele tientallen of honderdtallen.

- Naar schatting wordt zo'n driekwart van de ernstige allergische reacties veroorzaakt door pinda of noten, en één kwart door andere voedselallergenen.
- In Nederland sterft gemiddeld één of hooguit enkele personen per jaar aan de gevolgen van een door de voeding veroorzaakte allergische reactie.
- Fatale reacties worden bijna altijd veroorzaakt door pinda en noten en slechts zelden door een ander voedselallergeen. Bij de sterfgevallen is naast voedselallergie vrijwel altijd ook sprake van astma.

2.2.4 *Prevalentie van secundaire voedselallergie door kruisreactiviteit met berkenpollen*

Bij mensen met een inhalatieallergie voor berkenpollen kan via kruisreactiviteit een voedselallergie ontstaan. Dat betekent dat informatie over het voorkomen van berkenpollenallergie ook een indicatie oplevert voor de prevalentie van bepaalde typen voedselallergie, namelijk die voor verwante typen fruit en noten.

In welke orde van grootte ligt de prevalentie van berkenpollenallergie? In de jaren '90 is in verschillende studies de prevalentie van sensibilisatie voor berkenpollen geschat. In Hamburg en Erfurt werd op basis van huidpriktests en bepaling van IgE in het bloed onder ruim 3000 volwassenen per stad de prevalentie van sensibilisatie voor berkenpollen geschat op respectievelijk tien en twintig procent.²⁷ In een studie onder ruim 8000 Zwitserse volwassenen werd op basis van huidpriktests de prevalentie van sensibilisatie voor berk geschat op acht procent.²⁸ Uitgaande van deze gegevens schat de commissie dat acht tot twintig procent van de bevolking gesensibiliseerd is voor berkenpollen. Stel dat de helft van hen daadwerkelijk een berkenpollenallergie ontwikkelt, dan zou de prevalentie van berkenpollenallergie tussen vier en tien procent liggen.

Hoe groot is vervolgens de kans dat mensen met berkenpollenallergie een kruisreactieve (secundaire) voedselallergie ontwikkelen? In een studie onder 83 personen met berkenpollenallergie waren er 63 gesensibiliseerd voor appel.²⁹ Mogelijk zal ongeveer de helft van hen, zo'n 38 procent van de onderzochte personen, een appelallergie ontwikkelen. In een studie onder 14 kinderen met een allergie voor het *Bet v 1* allergeen in berkenpollen waren op één na alle kinderen gesensibiliseerd voor een voedselallergeen en hadden 5 kinderen (36 procent) een voedselallergie.³⁰ Deze studies zijn gedaan bij patiënten die in verband met hun allergie voor berkenpollen naar het ziekenhuis gingen. In die subgroep ligt het percentage mensen met klachten van voedselallergie mogelijk hoger dan in de volledige populatie van mensen met berkenpollenallergie. Onder alle mensen met berkenpollenallergie zou de kans op een secundaire voedselallergie mogelijk

ergens tussen 25 en 40 procent kunnen liggen, maar kwalitatief goede cijfers ontbreken.

Stel dat 25 tot 40 procent van de mensen met berkenpollenallergie een secundaire voedselallergie ontwikkelt, en stel dat de prevalentie van berkenpollenallergie in Nederland 4 tot 10 procent is, dan zou de prevalentie van door berkenpollenallergie veroorzaakte secundaire voedselallergie ergens tussen één en vier procent van de bevolking liggen. Dit is niet meer dan een grove schatting. Het is aannemelijk dat de werkelijke prevalentie aan de onderkant van deze range ligt, omdat de totale prevalentie van IgE-gemedieerde voedselallergie onder volwassenen wordt geschat op 1 tot 2 procent (zie paragraaf 2.2.1). Mogelijk is secundaire voedselallergie onder volwassenen de meest voorkomende vorm van voedselallergie.

2.2.5 *Prevalentie van secundaire voedselallergie door kruisreactiviteit met latex (natuurrubber)*

Prevalentieschattingen voor aan latexallergie gerelateerde astma onder mensen die werkzaam zijn in de gezondheidszorg lopen uiteen van 2,5 tot 11 procent, terwijl voor allergische rinitis percentages van 13 procent zijn genoemd.³¹ In één studie is geschat dat ongeveer de helft van deze mensen een kruisreactieve voedselallergie ontwikkelt.³³

Uit drie studies blijkt dat latexallergie ook in Nederland voorkomt: een studie uit 1997 onder 66 laboratoriummedewerkers aan de Erasmus Universiteit Rotterdam³⁴, een studie uit 1998 onder 163 operatiekamermedewerkers van het Academisch Ziekenhuis Rotterdam Dijkzigt³⁵ en een studie uit 2000 onder 140 ziekenhuismedewerkers³⁶. In deze studies hadden respectievelijk vijf, veertien en twee procent van de onderzochte personen specifiek IgE tegen latex in het bloed.

2.3 Trends in prevalentie

Goede en betrouwbare gegevens over de prevalentie van voedselallergie ontbreken; dat werd hierboven al duidelijk. Nog moeilijker is het om gefundeerde uitspraken te doen over eventuele trends in het optreden van voedselallergie.

2.3.1 *Gegevens over trends in prevalentie van primaire voedselallergie*

Om met meer zekerheid iets te kunnen zeggen over trends is herhaald onderzoek nodig in dezelfde populaties, op basis van objectieve parameters. Drie studies hebben aanwijzingen opgeleverd dat de prevalentie van (bepaalde vormen van)

primaire voedselallergie zou zijn toegenomen. Eén studie is kwalitatief goed, maar betrof een vrij kleine populatie. Bij de overige twee studies zijn kanttekeningen te plaatsen bij de onderzoeksmethodiek.

Het enige kwalitatief goede onderzoek is uitgevoerd op het Britse eiland Wight. In die studie werd gevonden dat de prevalentie van sensibilisatie voor pinda-eiwit onder peuters geboren in de periode 1994-1996 driemaal zo hoog was als onder peuters geboren in 1989.³⁷ Het onderzoek betreft echter een populatie van beperkte omvang, met in beide studies tezamen slechts 52 gesensibiliseerde peuters.

In een Amerikaanse studie onder bijna 5000 huishoudens met in totaal zo'n 13 500 personen is de prevalentie van voedselallergieën voor pinda's en noten geschat met behulp van telefonische vragenlijsten. De zelfgerapporteerde pinda-allergie onder kinderen verdubbelde van 0,4 procent in 1997 naar 0,8 procent in 2002, terwijl onder volwassenen geen verandering werd gevonden.³⁸ Bij zelfgerapporteerde voedselallergie is echter sprake van aanzienlijke schattingsfouten. Zo kan media-aandacht ertoe leiden dat mensen bepaalde klachten toeschrijven aan voedselallergie – terecht of onterecht.

In één studie werd gevonden dat het aantal ziekenhuisopnames in verband met voedselallergie in heel Groot-Brittannië in de periode van 1990 tot 2000 steeg van 5 naar 28 per miljoen inwoners.²¹ Ook bij deze bevinding kunnen diverse kanttekeningen geplaatst worden. Zo is het mogelijk dat er in de onderzoeksperiode veranderingen hebben plaatsgevonden in de wijze waarop voedselallergie herkend en geregistreerd wordt in de ziekenhuizen.

2.3.2 *Gegevens over trends in prevalentie van secundaire of kruisreactieve voedselallergie*

Het is aannemelijk dat de prevalentie van secundaire of kruisreactieve voedselallergie over de afgelopen decennia is toegenomen door een gestegen prevalentie van pollenallergie en latexallergie. Deze beide allergieën kunnen namelijk kruisreactieve voedselallergieën veroorzaken.

De prevalentie van pollenallergieën in het algemeen is in de afgelopen decennia sterk toegenomen.^{39,40} Of er in de afgelopen decennia veranderingen zijn geweest in de prevalentie van berkenpollenallergie is echter niet bekend. Naar aanleiding van de toegenomen prevalentie van pollenallergie is het denkbaar dat ook de prevalentie van secundaire of kruisreactieve pollengeassocieerde voedselallergieën zijn gestegen. Trendgegevens over de prevalentie van deze secundaire voedselallergieën zijn echter niet beschikbaar.

Wat weten we over de trends in de allergie voor natuurrubberlatex? In die stof zitten tientallen allergene eiwitten.^{41,42} Als gevolg van de aids-epidemie is het gebruik van latexhandschoenen in de gezondheidszorg in de jaren '80 radicaal toegenomen. Deze handschoenen waren bepoederd, meestal met zetmeel, om het aan elkaar plakken te verhinderen. Ook latexallergenen kwamen in dit poeder terecht, dat weer verstufte bij het aan- en uittrekken van de handschoenen. De inhalatie van dit poeder leidde vervolgens tot blootstelling aan latexallergenen. En dat heeft weer geleid tot een toename van latexallergieën in deze beroepsgroep. Na 1995 is het probleem echter aanzienlijk teruggebracht, omdat toen binnen enkele jaren is overgeschakeld op poederloze latex handschoenen.⁴³⁻⁴⁵ Bovendien wordt tegenwoordig steeds meer geadviseerd om nitril handschoenen te gebruiken, omdat latex door het gebruik van alcohol poreus wordt en doordringbaar voor virussen.

Het ligt voor de hand dat de beschreven veranderingen in de incidentie van latexallergie geassocieerd zijn met verschuivingen in de kruisreactieve latexgeassocieerde voedselallergieën, maar trendgegevens over deze secundaire voedselallergieën zijn niet beschikbaar.

2.3.3 *Conclusie*

Hoewel er suggesties zijn dat de prevalentie van primaire voedselallergie is toegenomen, is de wetenschappelijke bewijskracht daarvan gering. Het is aannemelijk dat de prevalentie van secundaire voedselallergie is gestegen, maar dit is niet onderzocht.

2.4 **Mate van gezondheidsverlies**

Met de huidige stand van kennis bieden kwantitatieve gegevens maar beperkt houvast als het erom gaat het probleem voor de volksgezondheid in kaart te brengen. Hoe zit het met de kwalitatieve gegevens? Wat is de mate van gezondheidsverlies voor mensen met allergische reacties op bepaalde voedingsmiddelen?

2.4.1 *Soorten gezondheidsverlies*

Voorbijgaande en blijvende ziektelast

Voedselallergieën kunnen voorbijgaand of blijvend van aard zijn. Dit spontane beloop lijkt in belangrijke mate afhankelijk van de leeftijd van de patiënt en het voedselallergeen. Ook de ziektelast kan dus tijdelijk zijn of permanent.

Onder kinderen die in de eerste levensjaren een koemelkallergie hebben, verdwijnen deze klachten veelal voor het vijfde levensjaar. Zo bleek van een cohort koemelkallergische kinderen 77 procent tolerant te zijn geworden na twee jaar; na vijf jaar was dit 92 procent.¹⁴ Ook een allergie voor kippenei bij kinderen gaat in veel gevallen vanzelf over, doorgaans voor het zesde levensjaar. Over het beloop van een pinda-allergie bij heel jonge kinderen is daarentegen weinig bekend.

Bij oudere kinderen met een pinda-allergie blijkt de ernst van de reacties in de loop van de adolescentie toe te nemen. Pinda-allergie is meestal blijvend.⁴⁶

Andere voedselallergieën, zoals die voor vis en schaaldieren, worden vooral bij volwassenen gezien en zijn meestal blijvend.⁴⁷

Verschillen in de zwaarte van de ziektelast

De ernst van de klachten verschilt sterk tussen patiënten en is afhankelijk van de aard en eigenschappen van het allergeen (stabiliteit, structuur, functie), de geconsumeerde hoeveelheid allergeen en kenmerken van de patiënt. Grofweg kan de ernst van de klachten in drie categorieën worden verdeeld:

- milde, lokale reacties (het orale allergiesyndroom)
- uitgebreide, niet levensbedreigende reacties waarbij de functie van vitale organen niet in gevaar komt
- potentieel levensbedreigende reacties, waarbij de functie van vitale organen in gevaar komt.

Bij allergenen die snel worden afgebroken blijft de allergische reactie meestal beperkt tot milde klachten, voornamelijk in de mondholte (jeuk, lichte zwelling van het mondslijmvlies, de lippen). De klachten treden snel na contact met het mondslijmvlies op (minder dan 5 minuten) en zijn na 30 minuten weer verdwenen. Deze milde allergische reactie wordt aangeduid als het orale allergiesyndroom.

Deze vorm komt meestal voor bij een secundaire of kruisreactieve voedselallergie die ontstaat naar aanleiding van een luchtwegallergie voor boompollen. Overigens betekent dit niet altijd dat het voor de patiënt ook minder belastend is. Het kan immers betekenen dat veel voedingsmiddelen vermeden moeten worden. Voor appelallergie is er een geografische component in de ernst van de verschijnselen. In Nederland is bij patiënten met appelallergie meestal alleen sprake van het orale allergiesyndroom, al kan een appelallergie ook systemische klachten

veroorzaken. In Zuid-Europa is het beeld iets anders: daar komen bij patiënten met appelallergie vaker systemische klachten voor.⁴⁸

Een voedselallergie die op zich staat ('primaire' voedselallergie) kan ernstiger symptomen opleveren, maar de ernst van de klachten verschilt aanzienlijk tussen patiënten. Dit is het duidelijkst bij patiënten die allergisch zijn voor pinda's. Ruim de helft heeft last van het orale allergiesyndroom, minder dan de helft van de mensen met een pinda-allergie vertoont ook ernstige klachten in het gehele lichaam, die in het uiterste geval de dood tot gevolg kunnen hebben.

Hierboven is al geconcludeerd dat pinda-eiwit de belangrijkste oorzaak is van de ernstigste allergische reacties. Koemelkallergie is een andere primaire vorm. In de Landelijke standaard voedselallergie bij zuigelingen wordt echter beschreven dat de klachten bij koemelkallergie aanzienlijk kunnen verschillen tussen zuigelingen.⁴⁹ De symptomen zijn in vier categorieën in te delen:

- verschijnselen van het maagdarmkanaal (braken, diarree, darmkrampen, mogelijk obstipatie);
- verschijnselen van de huid (urticaria, vluchtig exantheem, oedeem, mogelijk constitutioneel eczeem);
- verschijnselen van de luchtwegen (astma, allergische conjunctivitis, allergische rinitis);
- algemene verschijnselen (ontroostbaar huilen, onrustig gedrag, groeivertraging, voedselweigerings, anafylaxie).

Er zijn inmiddels ook aanwijzingen dat de aard van het voedingsmiddel (bijvoorbeeld het vetgehalte) waarin een allergeen voorkomt het beloop en de ernst van de reactie kan beïnvloeden. Onderzoek hiernaar is echter nog te beperkt om conclusies te kunnen trekken.

Er zijn verschillen tussen leeftijdsgroepen: de ernstigste reacties zijn te zien bij oudere kinderen, adolescenten en jonge volwassenen.²⁴ Ook andere factoren zijn van belang, zoals het vóórkomen van (instabiel) astma²⁴, het gebruik van alcohol, bètablokkers of NSAIDs (*Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs*: dit is een klasse ontstekingsremmende middelen, waaronder diclofenac, ibuprofen en naproxen). Ook kan het voor de ernst en duur van de reactie uitmaken of iemand zich tijdens of kort na inname van het allergeen fysiek heeft ingespannen.

Psychosociale gevolgen

Bij patiënten met voedselallergie komt een deel van de ziektelast voort uit het feit dat zij een dieet moeten volgen om het voedsel waar zij allergisch voor zijn

te vermijden. Bij allergenen die in veel voedingsmiddelen voorkomen is het erg moeilijk om dieetfouten te voorkomen. Ook de angst voor dieetfouten kan een flinke belasting veroorzaken. Verder kan het mijden van allergenen leiden tot een onvolwaardig voedingspatroon.

Het Nederlands Anafylaxis Netwerk vond in een onderzoek onder hun donateurs dat voor iedere patiënt met een voedselallergie nog vier tot zes anderen rekening houden met die aandoening. Verder rapporteren zij dat sommige patiënten met een potentieel levensbedreigende voedselallergie te maken krijgen met psychosociale problematiek, zoals angststoornissen. Deelname aan sociale activiteiten, bijvoorbeeld in de kinderopvang en op scholen, brengt vaak risico's met zich mee. Soms wordt een kind om die reden zelfs geweigerd, omdat een organisatie niet kan garanderen dat het kind niet zal worden blootgesteld.

2.4.2 Schatting van de ziektelast op bevolkingsniveau

In het RIVM-rapport 'Ons eten gemeten' is een schatting gemaakt van de ziektelast van de gehele Nederlandse bevolking, uitgedrukt als Disability Adjusted Life Years (DALY's).^{*} Met de DALY's wordt in één getal verrekend hoeveel jaren verloren gaan door vroegtijdige sterfte en hoe zwaar de ziektelast is in de jaren dat mensen met de ziekte leven. De ernst van de ziekte wordt daartoe vertaald in een wegingsfactor. Deze methode wordt gebruikt om de impact op de volksgezondheid van totaal verschillende ziektebeelden met elkaar te vergelijken.

Voor voedselallergie is het RIVM ervan uitgegaan dat twee procent van de Nederlandse volwassenen een vorm van voedselallergie heeft en dat 10 procent van deze mensen min of meer continu klachten heeft. Op basis daarvan schat het RIVM dat voedselallergie in Nederland jaarlijks verantwoordelijk is voor 32 000 ziektejaren (10 procent van 2 procent van 16 miljoen). Als wegingsfactor is gekozen voor 0,03 (de ziektelast bij licht/matig astma). Het gezondheidsverlies door voedselallergie schat het RIVM daardoor op ongeveer 1000 DALY's (0,03 maal 32 000).⁵²

Volgens het RIVM gaan door gebruik van ongezonde voeding meer dan 300 000 DALY's verloren. In vergelijking daarmee is het probleem van voedselallergie volgens het RIVM dus van zeer beperkte omvang. Als echter alleen gekeken wordt naar het gezondheidsverlies door specifieke stoffen in het voedsel, dan leveren voedselallergenen volgens het RIVM een relatief belangrijke bijdrage. Het aantal verloren DALY's als gevolg van carcinogene stoffen als acrylamide (300-700), nitrosaminen (circa 100-500), PAKs (5-10) en aflatoxinen (<1) ligt

* DALY's zijn ontwikkeld door de WHO.^{50,51}

aanzienlijk lager, evenals de DALY's voor acute effecten van toxinen in schelpdieren (circa 10-70), toxinen in bepaalde planten (<1) en groeibevorderende stoffen in de dierhouderij (circa 1).

De RIVM-schatting van de DALY's voor voedselallergie is erg ruw. Op basis van één prevalentiepercentage, één aanname over het percentage dagen met klachten en één wegingsfactor is een getal berekend dat de ziektelast combineert van onder meer voorbijgaande primaire voedselallergie bij jonge kinderen, levenslange pinda-allergie en levenslang last hebben van het relatief milde orale allergiesyndroom dat optreedt bij een veelheid aan allergenen.

Door deze grove benadering kan een substantiële schattingsfout niet worden uitgesloten. Op dit moment is er echter te weinig kennis over voedselallergie om een meer betrouwbare berekening te kunnen maken. Als er in de toekomst meer gegevens zijn, zou de schatting verbeterd kunnen worden. Omdat de verschillende vormen van IgE-gemedieerde voedselallergie sterk uiteenlopen in ziektelast, zou het daarbij nuttig zijn om onderscheid te maken naar:

- voorbijgaande vormen van voedselallergie bij zuigelingen en jonge kinderen
- blijvende ernstige vormen van voedselallergie
- blijvende milde vormen van voedselallergie.

Dat onderscheid kan echter alleen worden gemaakt als betrouwbare prevalentiecijfers en weegfactoren beschikbaar zijn voor ieder van deze vormen van voedselallergie.

Een probleem bij de berekening is dat weegfactoren voor voedselallergie op dit moment nog niet beschikbaar zijn. In het geval van voedselallergie is er sprake van een bijzonder patroon: er is een chronische belasting in het leven van de patiënt, terwijl hij of zij het grootste deel van de dagen geen klachten heeft. In de weegfactor zou de ziektelast op dagen met allergische klachten en die op klachtenvrije dagen moeten worden meegewogen. Bij dat laatste moet gedacht worden aan de moeite die het kost om ervoor te zorgen dat het voedsel vrij is van allergenen, angst dat door dieetfouten klachten ontstaan, en het risico dat het dieet leidt tot gezondheidsverlies door een onvolwaardige voeding.

Bij ernstigere vormen van voedselallergie is de ziektelast op dagen met klachten, maar mogelijk ook op klachtenvrije dagen, groter dan bij minder ernstige vormen. Om de DALY's goed te kunnen schatten zijn daarom wegingsfactoren voor de verschillende vormen van voedselallergie nodig. Het zal in de meeste gevallen gaan om zeer lage wegingsfactoren. Maar ook bij lichte ziektebeelden kunnen die goed vastgesteld worden, is inmiddels gebleken.⁵³

Verder zou duidelijk moeten zijn hoeveel dagen per jaar een patiënt gemiddeld allergische klachten heeft. Ook daarbij zou er een verschil kunnen zijn tussen de verschillende vormen van voedselallergie. Het lijkt plausibel dat patiënten met een potentieel levensbedreigende voedselallergie zorgvuldiger zullen zijn bij het vermijden van de voedselallergenen dan patiënten met een milde voedselallergie.

Tenslotte zou voor de potentieel levensbedreigende voedselallergie duidelijk moeten zijn hoe groot het risico is dan men voortijdig sterft aan deze ziekte.

Het verdient aanbeveling om onzekerheden over de diverse gegevens die in de DALY-berekening worden verwerkt tot uitdrukking te brengen door een ondergrens en bovengrens, in plaats van een puntschatting te geven.

Op dit moment buigt een andere commissie van de Gezondheidsraad zich over maten voor effecten van milieufactoren op de gezondheid. Daarbij komt ook de methodologie van de schatting van de ziektelast met behulp van DALY's aan bod.

Overigens zal in het EuroPrevall-onderzoek (zie ook paragraaf 2.2), waarvan de gegevensverzameling in 2008 wordt afgerond, ook aandacht besteed worden aan Quality-Adjusted Life Years. Dit onderzoek zal diverse gegevens opleveren die een betere DALY-berekening mogelijk zullen maken.

2.5 Conclusie

Kwalitatief goede gegevens over de prevalentie van IgE-gemedieerde voedselallergie zijn schaars. De prevalentie lijkt onder volwassenen op 1 tot 2 procent te liggen, onder kinderen op 1 tot 3 procent en onder zuigelingen op 2 tot 3 procent. Uitgaande van verkoopcijfers van noodmedicatie zou de prevalentie van potentieel levensbedreigende voedselallergie rond 0,03 procent kunnen liggen. Jaarlijks leidt voedselallergie in Nederland tot tientallen of honderdtallen ziekenhuisopnames en één of hooguit enkele sterfgevallen. Bij de sterfgevallen is naast voedselallergie meestal ook sprake van astma. Ernstige reacties worden vaak veroorzaakt door pinda's en noten.

Bij jonge kinderen komt koemelkallergie het meeste voor. Vaak verdwijnen de verschijnselen van primaire voedselallergie in de loop van de eerste levensjaren. Primaire voedselallergie kan leiden tot klachten in het maag-darmkanaal, ademhalingsorganen, de huid en het gehele lichaam. Bij volwassenen komt secundaire voedselallergie die veroorzaakt wordt door kruisreactiviteit met berkenpollenallergenen waarschijnlijk het meest voor. Deze vorm van secundaire

voedselallergie veroorzaakt meestal het relatief milde orale allergiesyndroom. Er is onvoldoende wetenschappelijk bewijs om conclusies te trekken over veranderingen in de prevalentie voedselallergie gedurende de afgelopen decennia.

Op basis van de nu beschikbare gegevens is het verlies aan DALY's door voedselallergie niet betrouwbaar te schatten. Het RIVM concludeert op grond van een globale schatting dat voedselallergie in vergelijking tot de risico's van een ongezond voedingspatroon een klein probleem vormt, maar in vergelijking tot de risico's van andere specifieke stoffen in de voeding een relatief groot probleem. Het EuroPrevall-onderzoek zal na 2008 belangrijke informatie opleveren over veel van deze onderwerpen.

Ontstaan van voedselallergie

Gedegen kennis over de oorzaken van voedselallergie kan handreikingen bieden voor preventie. Welke hypothesen zijn er over het ontstaan van voedselallergie in het bijzonder? En hoe sterk is de wetenschappelijke onderbouwing van die verklaringen op dit moment? Daarover gaat het in dit hoofdstuk.

3.1 Erfelijkheid

Bij het ontstaan van voedselallergie spelen erfelijke factoren waarschijnlijk een flinke rol.

Uit een studie onder 325 gezinnen bleek dat kinderen van ouders met astma, eczeem, voedselallergie of hooikoorts een verhoogd risico hadden om diezelfde aandoening te krijgen. Bij twee ouders met een allergische ziekte was het risico sterker verhoogd dan bij één ouder met een allergische ziekte, en bij één ouder met een allergische ziekte was het risico hoger dan bij ouders zonder allergische ziekten. Kinderen van ouder(s) die meerdere allergische ziekten hadden, hadden zelf ook vaker meerdere allergische ziekten. Deze bevindingen wijzen erop dat genetische factoren een rol spelen bij het ontstaan van allergische ziekten als voedselallergie.⁵⁴

In een studie onder zuigelingen werd gevonden dat de baby's met een ouder met een allergische ziekte 2,3 keer zoveel risico liepen om koemelkallergie te

krijgen dan baby's bij wie dat niet het geval was (95% betrouwbaarheidsinterval: 1,53 tot 3,52).⁵⁵

De resultaten van een tweelingonderzoek naar pinda-allergie bevestigde dit beeld. Bij 75 tweelingparen werd telefonisch een vragenlijst afgenomen. Op basis daarvan werden 58 tweelingparen geselecteerd voor het onderzoek. Bij 64 procent van de eeneiige tweelingen hadden beiden pinda-allergie, terwijl dat slechts bij 7 procent van de twee-eiige tweelingen het geval was.⁵⁶

3.2 Gevoeligheid op jonge leeftijd

In het algemeen geldt dat jonge kinderen kwetsbaarder zijn voor voedselallergie dan volwassenen. IgE-gemedieerde voedselallergie komt namelijk meer voor bij zuigelingen dan bij volwassenen. De grote gevoeligheid van de jonge zuigeling is in verband gebracht met het feit dat het mucosale afweersysteem, oftewel de barrière in de darm, nog in opbouw is.^{47,57} Dit mucosale afweersysteem bestaat zowel uit een fysieke barrière, gevormd door de darmwand, enzymen, galzouten en zuurheidsgraad, als uit een immunologische barrière, die wordt opgeworpen door onder meer lymfocyten, secretair IgA en cytokines.

De verschillende componenten van dit mucosale afweersysteem rijpen met verschillende snelheid. De doorlaatbaarheid van de darmwand neemt bijvoorbeeld in de eerste 2 tot 4 dagen na de geboorte snel af tot een 'volwassen' niveau. Dit geldt ook voor te vroeg geboren kinderen, al is bij hen de doorlaatbaarheid van de darmwand in de eerste levensdagen wel groter dan bij voltragen kinderen.^{58,59} Bij het secretair IgA beslaat de rijping tot een 'volwassen' niveau daarentegen zo'n vier jaar.⁵⁷ Het is aannemelijk dat de rijping van het immuunsysteem bij sommige zuigelingen trager verloopt dan bij andere.

3.3 Microbiologische factoren

De afgelopen jaren is er veel aandacht geweest voor de theorie dat blootstelling aan bacteriën, virussen en parasieten het risico van het ontstaan van allergieën verkleint; die theorie wordt aangeduid met de term 'hygiënehypothese'. Bepaalde microbiologische factoren* blijken van invloed te zijn op het immuunsysteem. Het is echter nog onduidelijk óf, en zo ja hoe ze de ontwikkeling van voedselallergie beïnvloeden.

* Onder microbiologische factoren wordt verstaan: de samenstelling van niet-pathogene darmflora, het doormaken van infecties met pathogene micro-organismen en parasieten en de blootstelling aan niet-infectieuze microbiologische componenten, zoals bacteriële endotoxinen, en schimmelcomponenten.

In deze paragraaf worden de wetenschappelijke bewijskracht voor de ‘hygiënehypothese’ en nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen kort toegelicht. Het advies van de Gezondheidsraad over de toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma³² gaat in meer detail in op de effecten van microbiologische factoren op het immuunsysteem en de Gezondheidsraadcommissie Astma op de relatie tussen de blootstelling aan microbiologische factoren en het risico van luchtwegallergieën.

Hygiënehypothese

Het is onduidelijk of blootstelling aan microbiologische factoren in het algemeen invloed heeft op het ontstaan van voedselallergie. Over die vraag is geen onderzoek gepubliceerd. Wel zijn er veel publicaties waarin onderzocht is of blootstelling aan microbiologische factoren een beschermend effect heeft tegen astma, allergische rinitis of constitutioneel eczeem.

De zogenoemde hygiënehypothese is geïntroduceerd door Strachan, in een artikel waarin hij rapporteerde dat kinderen uit grote gezinnen minder hooikoorts en IgE-antistoffen hebben dan kinderen uit kleinere gezinnen en dat de jongere kinderen uit deze grote gezinnen minder vaak hooikoorts hadden dan de oudere kinderen.⁶⁰ Hij speculeerde dat dit werd veroorzaakt doordat kinderen in kleine gezinnen op jonge leeftijd minder infecties doormaken dan kinderen uit grote gezinnen. De hygiënehypothese is vervolgens aangevoerd als mogelijke verklaring voor de geconstateerde toename van de prevalentie van astma, hooikoorts en eczeem in de decennia voor 1992-93.⁵²

Tien jaar na zijn oorspronkelijke publicatie maakte Strachan zelf in 2000 de balans op.⁶¹ Hij concludeerde dat vrij consequent is gevonden dat een kleinere gezinsgrootte en een hogere sociaal-economische status geassocieerd zijn met een verhoogd risico van astma en hooikoorts. De resultaten van de beschikbare studies zijn daarentegen niet consistent, meende Strachan, en geven daardoor geen overtuigend bewijs dat blootstelling aan microbiologische factoren in het algemeen het risico van deze atopische aandoeningen kan verkleinen.

De aanwijzingen zijn voor bepaalde microbiologische factoren sterker dan voor andere. Zo hangt blootstelling aan tropische wormen samen met een kleinere kans op positieve huidpriktests* of piepende ademhaling.^{62,63} Ook zijn er consistente epidemiologische aanwijzingen dat mensen die op een boerderij wonen minder vaak gesensibiliseerd zijn voor veelvoorkomende allergenen en minder vaak zelfgerapporteerde hooikoorts hebben. Hierbij lijkt contact met vee

* Een positieve huidpriktest is een maat voor sensibilisatie. Zie paragraaf 5.1 Huidpriktests

een beschermend effect te geven.⁶² Verder zijn infecties met mycobacteriën in verband gebracht met een verkleind risico op astma en allergische rinitis,^{64,65} al blijkt dat niet uit alle studies.⁶⁶ Om die reden is in verschillende studies nagegaan of vaccinatie tegen tuberculose met het Bacillus Calmette-Guerin (BCG) vaccin het risico van deze allergische aandoeningen zou kunnen verminderen, maar een dergelijk beschermend effect is niet gevonden.⁶²

Er zijn aanwijzingen uit observationeel onderzoek dat de blootstelling aan bepaalde specifieke microbiologische factoren een rol zou kunnen spelen bij het ontstaan van astma, allergische rinitis en constitutioneel eczeem. Mogelijk zijn de effecten van microbiologische factoren afhankelijk van het type blootstelling, andere kenmerken van de blootstelling, zoals timing, en eigenschappen van de gastheer, zoals leeftijd.^{64,67} Er is hierover echter nog weinig in detail bekend.

Oude-vriendenhypothese

Het onderzoek naar de hygiënehypothese heeft geleid tot de ontwikkeling van een meer toegespitste hypothese om de toename in allergische aandoeningen te verklaren, de zogenoemde oude-vriendenhypothese.^{63,68,69} Daarbij wordt ervan uit gegaan dat er tegenwoordig minder relatief onschadelijke micro-organismen en parasieten in de darm aanwezig zijn, zoals lactobacillen en wormen, die kunnen beschermen tegen allergische aandoeningen. Deze organismen worden aangeduid met de term ‘oude vrienden’, omdat gedurende de evolutie een vorm van samenleven is ontwikkeld, waarbij het aangeboren immuunsysteem van de mens deze organismen als onschadelijk ziet. De oude-vriendenhypothese is vooral bestudeerd in relatie tot onder meer constitutioneel eczeem en een piepende ademhaling, maar nauwelijks in relatie tot voedselallergie.

In verschillende overzichtsartikelen wordt geconcludeerd dat er aanwijzingen zijn dat de darmflora een rol speelt bij de rijping en reactie van het immuunsysteem.^{62,63} Epidemiologisch onderzoek suggereert bijvoorbeeld dat, ook voordat atopische dermatitis of reacties op huidpriktests manifest worden, er al verschillen zijn in de samenstelling van de darmflora tussen kinderen bij wie deze verschijnselen in de eerste twee levensjaren gaan optreden en kinderen bij wie dat niet gebeurt.⁷⁰ Een onderzoek bij kinderen van ongeveer 2,5 jaar met constitutioneel eczeem laat echter geen verschil in samenstelling van de darmflora zien tussen de kinderen die IgE-antilichamen hebben tegen veelvoorkomende voedselallergenen en de kinderen voor wie dat niet geldt.⁷¹

Verder weten we dat infecties met bepaalde tropische wormen samenhangen met een kleinere kans op een positieve huidpriktests of piepende ademhaling.^{62,63}

Mogelijk onderdrukken tropische wormen zoals bilharzia en filariasis de effecten van IgE-antistoffen.⁷² Dat het doden van de tropische wormen in sommige onderzoeken⁷³ wel en in andere onderzoeken⁷⁴ niet het aantal positieve huidpriktests verhoogt, valt mogelijk te verklaren door verschillen in het vóórkomen van andere onbehandelde infecties in de onderzochte kinderen en de intensiteit en duur van de worminfecties.⁷⁵

Conclusie

Uit de besproken gegevens blijkt dat er wel aanwijzingen maar geen bewijzen zijn dat blootstelling aan specifieke microbiologische factoren mogelijk kan beschermen tegen specifieke allergische ziekten. Er zijn echter onvoldoende gegevens om te bepalen of deze factoren ook van invloed zijn op het ontstaan van voedselallergie, dat wil zeggen: of een afname van de blootstelling aan bepaalde microbiologische factoren tot een grotere kwetsbaarheid leidt voor voedselallergie.

3.4 Samenspel tussen allergenen (kruisreactiviteit)

Veel duidelijker is de invloed van een andere factor: kruisreactiviteit. Dit is een belangrijke oorzaak bij het ontstaan van voedselallergie. Kruisreactiviteit kan optreden wanneer het epitooop (het gedeelte van een allergeen eiwit dat een immunreactie opwekt) van het ene allergeen qua moleculaire structuur veel lijkt op dat van één of enkele andere allergenen; men spreekt dan van homologe allergenen.^{76,77} Is eenmaal een allergie ontstaan voor zo'n allergeen, dan worden ook daarop lijkende allergenen 'herkend' door het immuunsysteem, met dezelfde ongunstige gevolgen. Een bekend voorbeeld is een gevoeligheid voor een allergeen uit het stuifmeel van de berk, die vervolgens kan leiden tot een allergie voor bepaalde vruchten en noten.

Met kruisreactiviteit wordt doorgaans kruisreactiviteit van IgE-antistoffen bedoeld.^{78,79} Kruisreactiviteit van T-cellen bestaat ook, maar hierover is veel minder bekend.^{80,81} Op basis van de oorsprong van de sensibilisatie kunnen verschillende vormen van kruisreactieve voedselallergie onderscheiden worden: sensibilisatie kan plaatsvinden door blootstelling aan een homolog allergeen via de luchtwegen, via de huid, of via het voedsel. In de eerste twee gevallen is sprake van een 'secundaire voedselallergie' en in het laatste geval van een 'primaire voedselallergie'.

Kruisreactiviteit met pollenallergeen

In bepaalde gevallen leidt sensibilisatie voor inhalatieallergenen tot voedselallergieën. Het bekendste voorbeeld in Nederland is de inhalatieallergie voor het belangrijkste allergeen uit het stuifmeel van de berk, *Bet v 1*, die kan leiden tot een voedselallergie voor vruchten en noten, zoals appel, peer, kers, hazelnoot en pinda. Deze kruisreactieve voedingsallergie is vrijwel altijd mild van vorm en beperkt zich tot de mond- en keelholte, maar zou wel een vrij hoge prevalentie hebben.^{82,83}

Sensibilisatie voor andere pollen, zoals voor gras of bepaalde kruidachtige plantensoorten, kunnen ook aanleiding geven tot een kruisreactieve voedingsallergie, maar dat komt minder voor.^{84,85} Een voorbeeld is allergie voor bijvoetpollen, die kan leiden tot een kruisreactieve voedselallergie voor koriander.

Kruisreactiviteit met natuurrubberallergeen

Allergie voor natuurrubber (latex) wordt veroorzaakt door inademing van latexeiwit. Ongeveer 30 procent van de mensen die een latexallergie hebben krijgt een secundaire voedselallergie. Meerdere latexallergenen kunnen daarbij een rol spelen. De belangrijkste voedingsmiddelen die vervolgens tot allergische reacties kunnen leiden zijn: papaja, kiwi, banaan, avocado, tamme kastanje en boekweit. In een studie onder 42 volwassenen met een latexallergie was 88 procent gesensibiliseerd voor een voedselallergeen; sensibilisatie voor papaja kwam het meest voor (71 procent) en sensibilisatie voor kiwi het minst (17 procent).⁸⁶ De kruisreacties op latex kunnen ernstig zijn.

Ook het omgekeerde komt voor: patiënten met een voedselallergie voor deze voedingsmiddelen kunnen een latexallergie ontwikkelen. De kans daarop is ongeveer 15 procent.⁸⁷

Kruisreactiviteit met andere voedselallergenen

Sensibilisatie voor de allergenen in het ene voedingsmiddel kan ook leiden tot een allergische reactie op homologe allergenen in andere voedingsmiddelen. Er is dan relatief vaak sprake van ernstige systemische klachten.

Voorbeelden van kruisreactiviteit tussen voedselallergenen zijn het gelijktijdig vóórkomen van allergieën voor pinda en andere peulvruchten, allergieën voor verschillende soorten noten, en allergieën voor verschillende soorten schaaldieren. Mensen die allergisch zijn voor het belangrijkste allergeen in gar-

nalen (tropomyosine) kunnen door kruisreactiviteit gesensibiliseerd raken voor schaal- en schelpdieren. In een deel van de gevallen leidt dat tot een allergie voor schaal- en schelpdieren.⁸⁸

Hoewel bij een pinda-allergie vaak IgE-antistoffen tegen soja in het bloed worden gevonden en vice versa, is er in één persoon zelden sprake van klinische verschijnselen van allergieën voor zowel soja als pinda.⁸⁹ Ook notenallergieën komen vaak geïsoleerd voor⁹⁰, al vermijden patiënten doorgaans alle noten als ze allergisch zijn voor één soort. Het is overigens niet uitgesloten dat het klinische spectrum zich door blootstelling uitbreidt.

Hoewel bij kleine kinderen ook allergieën voor kippenei en koemelk gelijktijdig kunnen vóórkomen, is daarbij geen sprake van kruisreactiviteit. Deze atopische kinderen zijn zowel voor koemelk als voor kippenei gesensibiliseerd geraakt.

3.5 Passief roken voor de geboorte en op jonge leeftijd

Er zijn vrij sterke aanwijzingen dat blootstelling aan sigarettenrook voor de geboorte en op jonge leeftijd leidt tot een verhoogd risico dat een kind astma ontwikkelt of een minder goede longfunctie heeft.⁹¹⁻⁹⁷ Over het effect van vroege blootstelling aan sigarettenrook op voedselallergie is veel minder bekend.

In de Multicenter Allergy Study (MAS) is evenwel gevonden dat kinderen die tijdens de zwangerschap en in de eerste drie levensjaren zijn blootgesteld aan sigarettenrook (door rokende ouders) een verhoogd risico lopen om voor een voedselallergeen gesensibiliseerd te raken. Op driejarige leeftijd was het risico onder blootgestelde kinderen 2,3 maal zo hoog dan onder niet-blootgestelde kinderen (95% betrouwbaarheidsinterval: 1,1 tot 4,6). Als de moeder niet rookte tijdens de zwangerschap, maar wel na de bevalling, en er géén rokende vader was, werd een effect van dezelfde orde van grootte gevonden. Dat was echter statistisch net niet significant (een 2,2 maal zo hoge kans op sensibilisatie met een 95% betrouwbaarheidsinterval van 0,9 tot 5,9).⁹⁸

Mogelijk verhoogt passief roken voor de geboorte en op jonge leeftijd het risico dat een voedselallergie ontstaat, maar de wetenschappelijke bewijskracht is gering.

3.6 Invloed van het voedingspatroon

Over de afgelopen decennia is het Nederlandse voedingspatroon flink veranderd en die veranderingen gaan nog door. Wat betekent dit voor het ontstaan van voedselallergie?

Industriële bereiding

Er bestaan geen harde gegevens of tegenwoordig meer gebruik wordt gemaakt van potentieel allergene ingrediënten dan in het verleden, maar dit is wel zeer aannemelijk. De productie van potentieel allergene eiwitten en eiwitderivaten voor gebruik in de levensmiddelenindustrie is namelijk sterk toegenomen.⁹⁹ Die eiwitten worden gebruikt om de functionele eigenschappen van een levensmiddel gunstig te beïnvloeden. Zo worden melkeiwit, soja-eiwit en (derivaten van) gluten uit tarwe gebruikt als natuurlijke emulgator om room, sauzen en toppings op gebak te stabiliseren. Overigens kunnen bereidingsprocessen de allergeniteit van voedsel beïnvloeden.

Dat allergene eiwitten in veel producten voorkomen wordt weerspiegeld in de databank ALBA van TNO. Deze databank bevat door fabrikanten verstrekte gegevens over de aanwezigheid van potentiële allergenen in voedsel. De databank omvat ruim 10 000 levensmiddelen. In 45 procent van die levensmiddelen zit melkeiwit, in 40 procent zit tarwe-eiwit (gluten) en in 22 procent zit soja-eiwit (Petra van Aken-Schneijder, databank ALBA, TNO-voeding, Zeist). Een groot deel van het voedselaanbod in Nederland bevat dus allergene eiwitten.

Sommige consumenten denken dat met name de fastfoodbranche verantwoordelijk is voor de productie van allergene voedingsmiddelen. Inderdaad worden in diverse fastfoodproducten potentieel allergene ingrediënten gebruikt. Maar daarin verschillen zij niet wezenlijk van producten uit de rest van de levensmiddelenindustrie.

Toenemende variëteit

Naarmate het Nederlandse menu meer gerechten uit de hele wereld incorporeert, neemt ook het aantal blootstellingsmomenten aan bijvoorbeeld noten en vis toe. Dit geldt zowel voor gerechten die mensen thuis nuttigen, bijvoorbeeld in de vorm van kant-en-klaarmaaltijden, als voor maaltijden die in restaurants en cafetaria's worden gebruikt. Ook worden bij het koken thuis bijvoorbeeld meer notenoliën gebruikt.

Niet alleen het scala aan gerechten is uitgebreid. In Nederland worden tegenwoordig ook vruchten, groentes, noten en andere voedingsmiddelen gegeten die decennia terug niet of nauwelijks verkrijgbaar waren. Denk hierbij aan kiwi, mango, papaja, pijnboompitten, sesamzaad, pecannoten of tilapiavis.

Logischerwijze moet dit geleid hebben tot een toename in allergische reacties. Een aanleg tot bijvoorbeeld een allergie voor kiwi kan zich immers pas uiten

als er kiwi wordt gegeten. Inderdaad blijkt uit Engels onderzoek dat kiwiallergie intussen een reëel verschijnsel is in de bevolking.¹⁰⁰ Hoeveel die allergie voorkomt is echter niet bekend. Over allergische reacties op andere exotische voedingsmiddelen is nog minder bekend.

Toch bestaat de indruk dat de bijdrage van de nieuwe voedingsmiddelen aan het optreden van allergische reacties beperkt is, in vergelijking met de klassieke allergenen zoals vis, pinda of melk. Deze indruk is echter niet te onderbouwen met harde cijfers.

Nieuwe technologie

Op den duur zullen op de Nederlandse markt vermoedelijk voedingsmiddelen verschijnen met ingrediënten die afkomstig zijn van genetisch gemodificeerde organismen. Dat kan een factor zijn in het ontstaan van voedselallergie, omdat genetisch gemodificeerde organismen allergenen kunnen bevatten. Zo bleek dat patiënten die allergisch waren voor paranoten positief reageerden bij huidpriktests met een extract van transgene sojabonen waarin een gen voor een eiwit uit paranoten was ingebracht.¹⁰¹ Het betrof hier overigens alleen '*proof of principle*', want de betreffende sojaboon was bedoeld als diervoeder, en de ontwikkeling ervan werd stopgezet.

Vangen de huidige controleprocedures van de EU voor genetisch gemodificeerde organismen dit soort voedingsmiddelen voldoende af? Deze controleprocedures berusten onder andere op een vergelijking van aminozuursequenties met die van bekende allergenen. Er wordt onder meer gekeken naar de resistentie van het transgene eiwit tegen digestie in gesimuleerd maagsap, en in geval van bekende allergenen ook naar de reactiviteit van het nieuwe product met sera van allergische patiënten.¹⁰² Hoe gevoelig deze reactiviteitstests zijn is niet bekend, en het kan niet worden uitgesloten dat er een allergeen door deze procedure heen glipt. A priori zijn eiwitten uit genetisch gemodificeerde organismen echter niet meer of minder allergeen dan de duizenden eiwitten in bestaande levensmiddelen. Het lijkt bovendien onwaarschijnlijk dat bekende allergenen ooit nog zullen worden ingebracht in voedingsgewassen.

Een gunstige toepassing zou ook denkbaar zijn. Het is namelijk mogelijk om bekende gewassen zodanig te modificeren dat de hoeveelheid allergeen eiwit lager wordt.¹⁰³ Verder kan het eiwit minder allergeen gemaakt worden door de aminozuursequentie te veranderen.¹⁰⁴ Ook in Nederland vindt hiernaar onderzoek plaats.¹⁰⁵ Gezien de kosten rond het ontwikkelen en goedgekeurd krijgen

van genetisch gemodificeerde organismen is het echter de vraag of dit economisch haalbaar is; de markt voor dit soort producten is immers klein.

3.7 Conclusie

Erfelijke aanleg en berkenpollenallergie zijn duidelijke risicofactoren voor het ontstaan van voedselallergie. Bij zuigelingen kan voedselallergie mogelijk gemakkelijker ontstaan omdat de darmwand kort na de geboorte nog relatief doorlaatbaar is voor grote eiwitten en omdat hun immuunsysteem nog niet uitgerijpt is. Blootstelling aan sigarettenrook tijdens de zwangerschap en kort na de geboorte is mogelijk een risicofactor voor voedselallergie op kinderleeftijd.

Het onderzoek naar de zogenoemde hygiënehypothese, dat wil zeggen de invloed van de samenstelling van de darmflora en van blootstelling aan al dan niet pathogene micro-organismen of microbiologische componenten op allergische ziekten, heeft zich niet gericht op voedselallergie. De globalisering van de voedingsmiddelenmarkt zorgt voor een blootstelling aan nieuwe voedingsmiddelen. In principe zou die kunnen leiden tot allergieën voor nieuwe voedselallergenen. Maar dit zal waarschijnlijk weinig invloed hebben op de totale prevalentie van voedselallergie, omdat deze producten door relatief weinig mensen worden gegeten en omdat een deel van de mensen die allergisch worden voor deze producten ook al allergisch zijn voor reeds bekende voedselallergenen.

Mogelijkheden van preventie

Hoe kan voorkomen worden dat kinderen en volwassenen een voedselallergie ontwikkelen? Wat is de stand van kennis op dat gebied? Daarover gaat het in dit hoofdstuk. De preventie van andere allergische ziekten blijft buiten beschouwing.

4.1 Interventies om sensibilisatie te voorkomen

In theorie kan voedselallergie voorkómen worden door sensibilisatie tegen te gaan. Want wat de oorzaak van een voedselallergie ook is, als mensen niet gesensibiliseerd raken zal ook de volgende fase, de allergie, niet optreden. Bij IgE-gemedieerde voedselallergie betekent sensibilisatie dat het lichaam IgE-antistoffen aanmaakt die specifiek gericht zijn tegen een voedselallergeen, maar nog zonder dat klachten ontstaan. Slechts een deel van de gesensibiliseerde personen ontwikkelt een voedselallergie als zij opnieuw in contact komen met dat allergeen. Wie niet gesensibiliseerd is, kan geen voedselallergie krijgen.^{106,107}

Om sensibilisatie te voorkómen moet contact met voedselallergenen vermeden worden. Dat is echter gemakkelijker gezegd dan gedaan. Blootstelling kan plaatsvinden via het voedsel, maar ook via huidcontact en via de luchtwegen. Onbekend is of het op jonge leeftijd vermijden van blootstelling uitsluitend uitsluit of ook afstel van sensibilisatie oplevert.¹⁰⁸ Onbekend is verder hoeveel allergeen nodig is voor sensibilisatie.

Een andere complicatie is dat contact met voedselallergenen juist weer nodig is om het immuunsysteem niet te sterk te laten reageren op het voedselallergeen, en tolerantie op te bouwen. Dit is een proces dat mogelijk wordt bevorderd door voedselallergenen in kleine hoeveelheden aan te bieden, zoals bij borstvoeding.¹⁰⁹⁻¹¹¹

Er zijn aanwijzingen dat een foetus in de baarmoeder al via de placenta wordt blootgesteld aan bepaalde allergenen^{112,113}, wat in theorie tot sensibilisatie zou kunnen leiden. Desondanks lijkt het volgen van een vermijdingsdieet tijdens de zwangerschap onvoldoende preventief effect te hebben op allergische aandoeningen bij het kind.¹¹⁴⁻¹¹⁶ Ook zijn er sporen van allergenen aanwezig in moedermelk.^{117,118} Het lijkt erop dat deze sporen bij het kind zowel tot tolerantie als tot sensibilisatie voor voedselallergenen kunnen leiden.¹¹⁴ Ook dat geeft dus geen houvast.

Uit dit alles blijkt dat het erg moeilijk, zo niet onmogelijk is om sensibilisatie te voorkomen.

4.2 Interventies op het gebied van zuigelingenvoeding

Als voorkomen van sensibilisatie niet mogelijk is, dan is de vraag wat er dan wel kan om voedselallergie te voorkomen. Een eerste optie is om rekening te houden met de speciale gevoeligheid van zuigelingen. De vraag is dan of dit risico kan worden beïnvloed via de voeding. Tabel 3 geeft een overzicht van de stoffen in borstvoeding, kunstvoeding en bijvoeding die van belang kunnen zijn voor de afweer en het ontstaan van allergieën.

Voor het bepalen van de relatie tussen borstvoeding en gehydrolyseerde flesvoeding en het ontstaan van voedselallergie heeft de commissie zich gebaseerd op de oorspronkelijke onderzoeken en niet op de beschikbare overzichtsartikelen.^{13,108,125-127} Hiervoor zijn een aantal redenen. Slechts één van deze publicaties richt zich specifiek op voedselallergie, maar dit artikel is geen systematisch review.¹³ De andere overzichtsartikelen kijken naar de preventie van een aantal allergische aandoeningen. Hierbij zijn de effecten van verschillende dieetmaatregelen¹²⁶, borstvoeding¹²⁷ en gehydrolyseerde kunstvoeding^{108,125} onderzocht. Verder maakt een deel van de overzichtsartikelen bij de interpretatie van de gegevens geen duidelijk onderscheid tussen uitkomstmaten als sensibilisatie en gerapporteerde of met een provocatietest vastgestelde voedselallergie.^{13,108,127} In een aantal andere overzichtsartikelen is hier wel rekening mee gehouden.^{125,126}

Tabel 3 Voor voedselallergieën mogelijk relevante kenmerken van moedermelk, kunstvoeding en bijvoeding

Kenmerk	Type voeding		
	Moedermelk	Kunstvoeding	Vast voedsel (bijvoeding)
Intacte lichaamsvreemde voedsel-eiwitten	Hooguit sporen ¹¹⁹⁻¹²¹	<u>Wel</u> in standaard kunstvoeding (koemelkeiwit) en in kunstvoeding gebaseerd op soja (soja-eiwit) <u>Niet</u> in (partieel) gehydrolyseerde of hypoallergene kunstvoeding	Ja
Immunomodulerende factoren die mogelijk de rijping van het immuunsysteem en <i>gut closure</i> kunnen bevorderen	Tallose typen, waaronder lysozym, lactoferrine, secretair IgA en T-cellen ^{122,123}	Niet beschreven	Niet beschreven
Stoffen die de zich ontwikkelende darmflora gunstig zouden kunnen beïnvloeden (paragraaf 4.3):			
- prebiotica	Ja	Sommige typen kunstvoeding	Sommige typen
- probiotica	Ja ¹²⁴	Sommige typen kunstvoeding	Sommige typen
Zeer-lange-keten-meervoudig onverzadigde vetzuren (paragraaf 4.4)	Ja	Sommige typen kunstvoeding	Sommige typen

Daarnaast heeft geen van de overzichtsartikelen een meta-analyse uitgevoerd, al is in één overzichtsartikel wel onderzocht of dit haalbaar was.¹⁰⁸

De commissie heeft deze overzichtsartikelen wel gebruikt voor het identificeren van de oorspronkelijke onderzoeken.

Borstvoeding

Studies over voedselallergie waarin borstvoeding is vergeleken met kunstvoeding met intact koemelkeiwit (standaard kunstvoeding) zijn samengevat in bijlage E, tabellen E.1 en E.2. Tabel E.1 bevat de studies naar de effecten van enkele maanden borstvoeding. In sommige gevallen wordt kort na de bevalling, gedurende een aantal dagen tot maximaal een paar weken kunstvoeding gegeven voordat over wordt gegaan op borstvoeding. Tabel E.2 bevat de studies naar de effecten van dit ‘vroeg flesje’.

Beschermt borstvoeding tegen voedselallergieën die vóór het eerste levensjaar ontstaan? De studies zijn samengevat in bijlage E, tabel E.1. In vier observationele studies is geen statistisch significant verschil gevonden.¹²⁸⁻¹³¹ In twee observationele (cohort)studies is onder zuigelingen met één of meer gezinsleden met allergische ziekten een statistisch significant beschermend effect tegen koemelkallergie op de leeftijd van één jaar gevonden bij zes maanden volledige

borstvoeding (dat wil zeggen: zonder kunstvoeding of bijvoeding).^{132,133} In één van deze studies was het verschil niet significant als de periode met volledige borstvoeding korter was dan zes maanden, of als gekeken werd naar alle zuigelingen (zuigelingen met én zonder allergische gezinsleden).¹³³

Is borstvoeding geassocieerd met minder voedselallergieën op latere leeftijd? Ook deze studies zijn te vinden in bijlage E, tabel E.1. In geen van de beschikbare studies (alle observationeel) is zo'n verband gevonden.¹³³⁻¹³⁶

Verhoogt het 'vroege flesje' het risico dat de zuigeling een voedselallergie ontwikkelt? De studies die daar iets over zeggen staan in bijlage E, tabel E.2. Observationele studies wijzen op een verhoging van het risico van koemelkallergie.^{137,138} In interventiestudies is echter geen effect gevonden.^{55,139,140} Waarschijnlijk lag het moment van follow-up in die studies echter te laat om een effect te meten, namelijk na de eerste verjaardag, als bij een groot deel van de kinderen de koemelkallergie al verdwenen is.

Bij het onderzoek dat hier is besproken zijn ook nog enkele methodologische kanttekeningen te plaatsen:

- *Confounding*

Een belangrijke confounder is het al dan niet voorkomen van allergische ziekten bij de ouders. Allergische ouders geven vaker en langer borstvoeding dan niet-allergische ouders. Daardoor kan een beschermend effect van borstvoeding op allergische ziekten als voedselallergie door deze confounder gecamoufleerd worden. De confounder roken werkt in omgekeerde richting, omdat ouders die flesvoeding geven vaker roken. Voor deze vormen van confounding is slechts in één van de observationele onderzoeken gecorrigeerd.¹³⁶

- *Problemen met diagnosestelling*

Idealiter wordt in deze studies de diagnose van voedselallergie gesteld met een dubbelblinde placebogecontroleerde orale provocatietest. Dat is echter slechts in twee studies gedaan.^{132,134} In één studie zijn open provocatietests gedaan.¹³¹ Open provocatietests kunnen tot vals-positieve resultaten leiden.¹⁴¹ Voor een objectieve beoordeling is van groot belang dat de persoon die de provocatietest uitvoert geen voorkennis heeft over de behandeling van de zuigeling. In geen van de publicaties is aangegeven of dat het geval was.

- *Beperkte omvang van de onderzoekspopulatie*
Veel studies omvatten te weinig zuigelingen om het verband tussen voedselallergie en borstvoeding te onderzoeken.¹¹⁴

Voor baby's met één of meer gezinsleden met een allergische ziekte zijn er dus aanwijzingen dat borstvoeding beschermt tegen voedselallergie, maar de wetenschappelijke bewijskracht is gering. Voor baby's zonder erfelijke aanleg zijn die aanwijzingen er niet. Geen enkele studie laat een ongunstig effect van borstvoeding op voedselallergie zien. Ook is onduidelijk of vroeg en kortdurend gebruik van kunstvoeding met intact koemelkeiwit (het 'vroege flesje') het risico op koemelkallergie verhoogt.

Kunstvoeding op basis van soja

Als baby's niet volledig worden gevoed met borstvoeding, bestaan er naast standaard kunstvoeding (op basis van koemelk) ook kunstvoedingen op basis van soja. Een overzichtsartikel concludeert echter dat dit type voeding het risico van allergische ziekten niet verkleint. Het risico van soja-allergie onder baby's die een kunstvoeding op sojabasis krijgen, ligt op hetzelfde niveau als het risico van koemelkallergie onder baby's die standaard kunstvoeding krijgen (kunstvoeding met intact koemelkeiwit).¹⁴²

Kunstvoeding op basis van gehydrolyseerd eiwit

Interventiestudies naar het effect van hypoallergene kunstvoeding op het ontstaan van koemelkallergie zijn alleen uitgevoerd bij kinderen met een verhoogd risico op atopische aandoeningen. Kunstvoeding met gehydrolyseerd eiwit (hypoallergene kunstvoeding) is in deze studies vergeleken met kunstvoeding met intact koemelkeiwit (standaard kunstvoeding). De interventies duurden minstens drie maanden. Deze studies zijn samengevat in bijlage E, tabel E.3.

In drie studies is een beschermend effect van gehydrolyseerde kunstvoeding tegen koemelkallergie in het eerste levensjaar gevonden¹⁴³⁻¹⁴⁵, terwijl in twee studies geen verband werd gevonden^{146,147}.

In slechts één studie is het effect op het voorkomen van voedselallergie op latere leeftijd onderzocht.¹⁴⁸ Op zevenjarige leeftijd werden daar geen verschillen gevonden. Hoewel dit niet bewezen is, is denkbaar dat het gebruik van gehydrolyseerde kunstvoeding leidt tot afstel van een koemelkallergie die anders in de eerste vier maanden van het leven zou zijn ontstaan en daarna in de eerste

levensjaren vanzelf weer over zou zijn gegaan, terwijl de kunstvoeding niet beschermt tegen het risico van een blijvende voedselallergie.

In twee studies is sterk gehydrolyseerde kunstvoeding vergeleken met partieel gehydrolyseerde kunstvoeding. Deze studies staan in bijlage E, tabel E.4. Beide studies laten geen significante verschillen zien in de prevalentie van voedselallergie tussen de twee behandelingen.^{147,149} Het onderscheidingsvermogen van de studies was echter beperkt: van de onderzochte zuigelingen kregen slechts enkelen een voedselallergie. Ook is de representativiteit van de onderzoekspopulatie onduidelijk, omdat geen controlegroep werd meegenomen die standaard kunstvoeding kreeg.

De studies naar het effect van hypoallergene kunstvoeding op voedselallergie schieten op een aantal punten tekort:

- *Verschillen in risico tussen de onderzoekspopulaties*
Een deel van de studies betrof zuigelingen die minstens één gezinslid in de eerste graad hadden met een allergische ziekte^{143,146,148}, terwijl in andere studies werd geselecteerd op minstens twee gezinsleden met een allergische ziekte.^{144,145,147}
- *Variabele mate en duur van de blootstelling aan kunstvoeding*
In de beschikbare studies is meestal sprake van een variabel startmoment van de kunstvoeding en een variabele mate van blootstelling: sommige baby's kregen direct na de geboorte kunstvoeding, anderen kregen eerst borstvoeding, eventueel aangevuld met kunstvoeding. Bij analyses is daar niet voor gecorrigeerd. Hierdoor worden de mogelijke effecten van de kunstvoeding waarschijnlijk enigszins gecamoufleerd.
- *Blinderingsproblemen*¹⁵⁰
Sterk gehydrolyseerde kunstvoeding heeft een karakteristieke en onaangename geur en smaak. Daardoor is het lastig in de studies naar de effecten van sterke hydrolysaten het type voeding dat de zuigeling dagelijks krijgt te 'blinderen'. Voorkennis van de onderzoeker die de provocatietest uitvoert over het type voeding dat de zuigeling normaal krijgt, maakt een objectieve beoordeling bij de test moeilijk. Blindering bij de provocatietest is overigens wel mogelijk.¹⁴⁷

- *Problemen met dieetrouw*

Door de karakteristieke en onaangename geur en smaak én door de hoge prijs van sterke hydrolysaten wordt de dieetrouw bemoeilijkt.¹²⁵

De conclusie is dat er aanwijzingen zijn dat gehydrolyseerde kunstvoeding het ontstaan van voedselallergie bij kinderen met een verhoogde kans op atopische aandoeningen kan helpen voorkomen. De wetenschappelijke bewijskracht daarvoor is echter gering.

Bijvoeding

De vermindering van het risico van koemelkallergie in de vroege kindertijd is alleen gevonden in twee studies waarbij zuigelingen zes maanden uitsluitend borstvoeding krijgen (zie bijlage E, tabel E.1).^{132,133} In de twee van de drie studies waarin een beschermend effect van gehydrolyseerde kunstvoeding tegen koemelkallergie in het eerste levensjaar werd gevonden, werd vanaf de leeftijd van vier maanden bijvoeding gegeven in de vorm van appel^{144,145}. In de derde studie van dit type kreeg de controlegroep vanaf vier maanden graanproducten.¹⁴³

De invloed van het tijdstip van introductie van bijvoeding op het ontstaan van voedselallergie is slechts in één interventieonderzoek van beperkte kwaliteit bestudeerd.¹⁵¹ In dit onderzoek in een Fins geboortecohort met 135 kinderen werd onder voedselallergie 'de rapportage van huiduitslag of ernstig overgeven na inname' verstaan. Allergie voor vis, kippenei en citrusfruit werd bevestigd door eliminatie en open provocatie thuis. Het optreden van huiduitslag, verslechtering van constitutioneel eczeem of urticaria met of zonder maagdarmlachten werd beschouwd als de bevestiging van de allergie. Twee tot drie maanden na de eerste open provocatie werd opnieuw een open provocatie uitgevoerd bij de kinderen met een positief eerste testresultaat. In vergelijking met bijvoeding vanaf drie maanden was bijvoeding vanaf zes maanden geassocieerd met een kleinere kans op door de ouders gerapporteerde voedselallergie als de kinderen één jaar oud waren (37 versus 7 procent). De met provocatietests bevestigde prevalentie van voedselallergie liet echter geen verschil zien. De herhaalde provocatietests bevestigden namelijk alle gerapporteerde voedselallergie in de kinderen bij wie bijvoeding pas op een leeftijd van zes maanden of ouder werd geïntroduceerd, maar slechts 47 procent van de gerapporteerde voedselallergieën in de groep met vroege bijvoeding. Ook op een leeftijd van vijf jaar was er geen verschil in het voorkomen van voedselallergie tussen de beide groepen.¹⁵²

Er zijn aanwijzingen dat het uitstellen van bijvoeding tot de leeftijd van 9 maanden het risico van eczeem verhoogt.¹⁵³

Of uitstel van bijvoeding tot de leeftijd van zes maanden het risico van voedselallergie vermindert, is onvoldoende onderzocht. Verder uitstel van bijvoeding is mogelijk ongunstig.

Huidige praktijk in Nederland rond preventie van voedselallergie bij zuigelingen

In Nederland spelen consultatiebureaus een centrale rol bij de preventie van voedselallergie bij zuigelingen. De consultatiebureaus volgen hierbij richtlijnen van de Landelijke Standaard Voedselallergie bij Zuigelingen⁴⁹. De dragende organisaties zijn het Voedingscentrum en de Landelijke Vereniging voor Thuiszorg – Jeugdgezondheidszorg. De standaard is opgesteld door een redactieraad bestaande uit twaalf deskundigen. De aanbevelingen in de standaard zijn gebaseerd op een combinatie van wetenschappelijk bewijs en ervaring van deskundigen.

De standaard beveelt aan dat baby's met één of meer gezinsleden met een allergische ziekte ten minste vier en bij voorkeur zes maanden volledige borstvoeding krijgen, of anders kunstvoeding met partieel gehydrolyseerd eiwit, en dat bijvoeding in deze risicogroep geleidelijk wordt geïntroduceerd vanaf de zesde levensmaand. Dit advies berust grotendeels op het gemeenschappelijke standpunt uit 1999 van de European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) en de European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN).¹⁵⁴ De aanbeveling over borstvoeding in de standaard is in lijn met het advies hierover van de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO).¹⁵⁵

Conclusie

Voor zuigelingen met een verhoogd risico op allergische aandoeningen zijn er enige aanwijzingen dat borstvoeding en gehydrolyseerde kunstvoeding preventief werken tegen koemelkallergie in het eerste levensjaar, maar de wetenschappelijke bewijskracht is gering. De eventuele effecten zijn van voorbijgaande aard. Of uitstel van bijvoeding tot de zesde levensmaand preventief werkt tegen voedselallergie in het eerste levensjaar is onvoldoende onderzocht. De aard van de zuigelingenvoeding lijkt niet van invloed op het risico van voedselallergie op

latere leeftijd. De commissie concludeert dat de preventiemaatregelen die nu worden gehanteerd op de Nederlandse consultatiebureaus veilig zijn, maar dat de aanwijzingen voor de effectiviteit ten aanzien van de preventie van voedselallergie slechts geringe bewijskracht hebben.

4.3 Interventies met pro- en prebiotica

Pro* - en prebiotica** kunnen de samenstelling van de darmflora beïnvloeden en hierdoor mogelijk indirect de rijping en het functioneren van het immuunsysteem.^{62,158-161} Het is onduidelijk of ze op deze manier ook kunnen bijdragen aan de preventie van voedselallergie.

Het type voeding dat een baby krijgt beïnvloedt de samenstelling van de darmflora. Met moedermelk gevoede kinderen hebben veel meer bifidusbacteriën in hun darmflora dan kinderen die kunstvoeding hebben gekregen.¹⁶² Daarnaast laat een meta-analyse zien dat het uitsluitend geven van borstvoeding gedurende de eerste drie maanden na de geboorte het risico van constitutioneel eczeem kan verkleinen. Dit verband was echter alleen aanwezig in zuigelingen waarbij atopische aandoeningen in de familie voorkwamen.¹⁶³ Epidemiologisch onderzoek suggereert verder dat vóórdát atopische aandoeningen manifest worden, er al verschillen zijn in de samenstelling van de darmflora tussen kinderen die in de eerste twee levensjaren een atopische aandoening krijgen en kinderen bij wie dat niet gebeurt.⁷⁰

Deze en andere observaties hebben geleid tot het idee dat pro- en prebiotica via hun gunstige effect op de darmflora allergische aandoeningen kunnen helpen voorkomen of verminderen.

Probiotica

Resultaten van interventiestudies naar de toepassing van probiotica in de preventie en behandeling van allergieën zijn niet eenduidig.^{157,164,165} Het effect van probiotica op voedselallergie is nauwelijks bestudeerd, de meeste onderzoeken hebben betrekking op constitutioneel eczeem.^{157,164,166-168}

In één studie is het effect van probiotica op koemelkallergie onderzocht.¹⁶⁷ De interventiegroep kreeg perinataal *Lactobacillus rhamnosis* (LGG) toege-

* Probiotica zijn levende bacteriën, die via het voedsel wordt toegediend en in staat zijn de darm te bereiken om daar een gunstige invloed uit te oefenen. Sommige probiotica gaan deels verloren in het maag-darmkanaal.^{156,157}

** Prebiotica zijn koolhydraten die in de dunne darm van de mens niet verteerd worden en die in de dikke darm de groei en/of de activiteit van bepaalde groepen bacteriën kunnen stimuleren

diend. Er was tussen de twee behandelingsgroepen geen verschil in het aantal kinderen met een positieve huidpriktest (10 in de LGG-groep tegen 9 in de controlegroep), wat erop duidt dat de LGG-behandeling de sensibilisatie niet beïnvloedt. Elf van de 53 kinderen uit de LGG-groep ontwikkelden een koemelkallergie, tegen zes van de 54 kinderen uit de controlegroep, maar het verschil was statistisch niet significant ($p=0,17$). In het vierde levensjaar waren er in beide groepen twee kinderen met koemelkallergie.

Er zijn enkele vragen over de veiligheid van probiotica. Gebruik van probiotica kan in bepaalde gevallen tot sepsis leiden.¹⁶⁹ Bovendien, als probiotica het immuunsysteem kunnen beïnvloeden is het denkbaar dat zij aandoeningen als auto-immuniteit kunnen versterken.^{169,170} Voor een veiligheidsbeoordeling van probiotica moeten dus ook de immunomodulerende eigenschappen worden beoordeeld.¹⁷¹

Prebiotica

Prebiotica kunnen de samenstelling van de darmflora beïnvloeden.^{172,173} Het dagelijks gebruik van 0,4 of 0,8 g galacto- en fructo-oligosachariden (dit zijn niet-verteerbare koolhydraten) in vergelijking met maltodextrine gedurende vier weken, resulteerde bij gezonde zuigelingen die kunstvoeding kregen in een dosisafhankelijke toename van bifidusbacteriën en lactobacillen in de darm en maakte de ontlasting zachter.¹⁷² Bij dieren kunnen prebiotica het immuunsysteem beïnvloeden, maar het is onbekend of zij dat ook bij mensen doen en of zij daarmee allergische aandoeningen kunnen voorkomen of verminderen.¹⁶⁰ Ook is de optimale samenstelling en dosis van prebiotica nog onbekend.¹⁶¹ Of prebiotica een rol kunnen spelen bij de preventie van voedselallergie is niet onderzocht.

De Europese Commissie heeft in 2003 aangegeven dat het gebruik van 0,8 gram per liter van een mix van tien procent lange-keten inuline en negentig procent galacto-oligosacharide in babyvoeding veilig wordt beschouwd, al geeft ze wel aan dat aanvullend onderzoek nodig is.¹⁷⁴ In ratten is gevonden dat prebiotica (fructo-oligosachariden en inuline) de weerstand verminderen tegen darminfecties met *Salmonella enterica* serovar, wat deels kon worden tegen gegaan door extra calciumfosfaat te geven.¹⁷⁵ In een interventiestudie onder gezonde volwassen mannen leidde dagelijkse consumptie van 20 gram fructo-oligosachariden in combinatie met een lage calciumname (298-315 mg per dag) tot een verhoogde slijmexcretie, wat kan wijzen op irritatie van de darmmucosa.¹⁷⁶ Deze dosering komt per kilogram lichaamsgewicht overeen met de door de Europese Unie toegestane dosering in zuigelingenvoeding.¹⁷⁴ Daarentegen had in een onderzoek

met een niet gelimiteerde calciuminneming - de exacte inneming wordt niet gerapporteerd - de inname van 25 tot 30 g fructo-oligosachariden per dag geen invloed op de fecale cytotoxiciteit en de excretie van mucine-type oligosacharides.¹⁷⁷ Onbekend is of prebiotica in geval van ziekte veilig kunnen worden geconsumeerd.¹⁶¹

Conclusie

Of pro- en prebiotica een rol kunnen spelen bij de preventie van voedselallergie is niet duidelijk. Het enige onderzoek naar het effect van een probioticum op voedselallergie biedt geen aanwijzingen voor een preventief effect. Er is geen onderzoek naar het effect van prebiotica op voedselallergie.

4.4 Interventies met visolievetzuren

Er zijn aanwijzingen dat consumptie van n-3 vetzuren uit vis het ontstaan en/of de ernst van allergische aandoeningen kunnen verminderen.¹⁷⁸⁻¹⁸¹ De bewijzen voor werkzaamheid bij de mens zijn echter niet sterk.¹¹⁶ De beste studie is de Childhood Asthma Prevention Study, waarin ongeveer 600 baby's met een hoog risico op astma prenataal willekeurig werden toegewezen aan consumptie van visolie plus raapzaadolie of een placebo.

De behandeling startte bij het begin van de kunstvoeding of na zes maanden borstvoeding. Na drie jaar waren er geen effecten op de primaire uitkomstmaten, te weten optreden van astma, piepen en atopische reactie op allergenen bij een huidpriktest. In secundaire analyses werd wel een significante reductie gezien in hoesten bij een subgroep van kinderen met een positieve huidpriktest.¹⁸² Hoesten was oorspronkelijk overigens geen primaire uitkomstmaat.¹⁸³

Deze studie levert dus geen sterke argumenten voor het van jongs af aan bijvoeden met n-3 vetzuren ter voorkoming van allergische symptomen. In geen van de studies naar de preventieve werking van consumptie van n-3 vetzuren tegen allergische aandoeningen is gekeken naar voedselallergie. Of er een verband is tussen consumptie van n-3 vetzuren en het ontstaan van voedselallergie is dus niet bekend.

4.5 Interventies door behandeling van kruisreactieve inhalatieallergie

Bij bepaalde inhalatieallergieën (berkenpollenallergie, latexallergie) bestaat een aanzienlijke kans dat de patiënt door kruisreactiviteit een secundaire voedselallergie ontwikkelt. In theorie zou vroegtijdig behandelen van de inhalatieallergie

met immunotherapie (het in stijgende doses inspuiten van het inhalatieallergeen gedurende 3 tot 5 jaar) een kruisreactieve voedselallergie kunnen voorkomen. Bij sommige patiënten lijkt daarbij echter juist een kruisreactieve voedselallergie te kunnen ontstaan. Zo zou de immunotherapie voor huisstofmijtallergie kunnen leiden tot een allergie voor zeebanket¹⁸⁴ en immunotherapie voor berkenpollenallergie tot sensibilisatie voor appel¹⁸⁵. In de praktijk worden allergieën tegen berkenpollen meestal pas behandeld als ook de kruisreactieve voedselallergie manifest is.

4.6 Kosteneffectiviteit van preventieve maatregelen

Ondanks het feit dat allergiepreventie onderwerp is (geweest) van vele studies, ontbreken tot nu toe kosteneffectiviteitanalyses.^{186,187} In het EuroPrevall-onderzoek, waarvan de gegevensverzameling in 2008 wordt afgerond, wordt ook gekeken naar het kostenaspect.⁸

4.7 Conclusie

Voor zuigelingen met een verhoogd risico op allergische aandoeningen zijn er aanwijzingen dat zes maanden exclusief borstvoeding (zonder bijvoeding) of kunstvoeding met gehydrolyseerd eiwit preventief werkt tegen het ontstaan van voedselallergie in het eerste levensjaar, maar de bewijskracht van het onderzoek is gering. Sommige studies laten gunstige effecten zien, maar daar tegenover staan studies waarin geen effect is gevonden. In geen enkele studie is overigens een ongunstig effect gevonden. De commissie concludeert dat de preventie maatregelen die nu worden gehanteerd op de Nederlandse consultatiebureaus veilig zijn, maar dat de aanwijzingen voor de effectiviteit ten aanzien van de preventie van voedselallergie slechts geringe bewijskracht hebben. Als er al een effect is, dan geldt dat alleen voor voedselallergie in het eerste levensjaar; op latere leeftijd worden geen verschillen gevonden. De eventuele effecten zijn waarschijnlijk van voorbijgaande aard. Bij zuigelingen zonder erfelijke aanleg voor allergische ziekten is het preventieve effect van borstvoeding op voedselallergie niet aangetoond en is het effect van gehydrolyseerde kunstvoeding niet onderzocht.

Er zijn geen aanwijzingen dat pre- en probiotica en n-3 vetzuren een preventief effect hebben op voedselallergie.

Mogelijkheden voor diagnostiek

Wat is de beste methode om vast te stellen of iemand aan een voedselallergie lijdt?

Een goede anamnese is van essentieel belang. In een gesprek wordt dan nagegaan of de klachten van een patiënt geassocieerd zijn met de consumptie van bepaalde voedingsmiddelen. Dit is de belangrijkste bron van informatie over de ernst van de klachten.

Als op basis van het anamnestic gesprek is vastgesteld met welk(e) voedingsmiddel het ontstaan van klachten geassocieerd lijkt te zijn, wordt via een huidpriktest of een bloedtest onderzocht of de patiënt gesensibiliseerd is voor dat verdachte voedingsmiddel. Door orale provocatie met het verdachte voedingsmiddel kan beoordeeld worden of het allergeen klachten veroorzaakt en of er dus echt sprake is van voedselallergie. In dit hoofdstuk wordt aangegeven hoe de tests werken en wat hun waarde is voor de diagnostiek.

5.1 Huidpriktests

Om aan te tonen of iemand gesensibiliseerd is voor een voedingsmiddel, wordt meestal gebruik gemaakt van de huidpriktest. Daarbij wordt uitgegaan van het verse voedingsmiddel of een extract daarvan. Bij gebruik van extracten wordt een druppel op de huid aangebracht, waarna via de druppel in de huid wordt geprikt. Na 15 minuten wordt de eventueel ontstane kwaddel (huidzwellings)

gescoord. Wordt een vers voedingsmiddel gebruikt, dan wordt met de lancet eerst dat voedingsmiddel aangeprikt en vervolgens de huid. De reactie wordt op dezelfde wijze afgelezen. Deze prik-priktest met het verse voedingsmiddel is vooral van belang als het verdachte allergeen instabiel is.

Een probleem met de huidpriktest is dat commerciële extracten sterk wisselen in kwaliteit en meestal niet gestandaardiseerd zijn. Er is dan ook grote behoefte aan verbeterde extracten. In de toekomst kan het beschikbaar komen van gezuiverde en recombinant allergenen van grote waarde zijn voor de standaardisatie.

De testuitslag is positief als de kwaddeldiameter ten minste 3 mm groter is dan die van de controle. Ongeveer de helft van de mensen reageert bij de huidpriktest op allergenen waar zij in de praktijk helemaal geen last van hebben (zij hebben een vals-positieve testuitslag). Naarmate de kwaddeldiameter groter is, veroorzaken de geteste allergenen vaker klachten. Voor koemelk-, ei- en pinda-allergie is op basis van de uitslagen van huidpriktests en (meestal open) provocatietests de minimale kwaddeldiameters geschat waarbij altijd sprake zou zijn van allergische reacties.^{188,189} Ook zou de kwaddeldiameter indicatief zijn voor het spontane beloop van de voedselallergie.¹⁹⁰

5.2 Bloedonderzoek

Is iemand gesensibiliseerd, dan circuleert allergeenspecifiek IgE in het lichaam en dus ook in het bloed. De concentratie van allergeenspecifiek IgE in het bloed wordt meestal bepaald met behulp van de Radio Allergo Sorbent Test (RAST) of de Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA). Bloedonderzoek wordt ook wel aangeduid als een *in vitro* test, omdat het bloed uit het lichaam moet worden genomen om de test uit te voeren. Naast de huidpriktest is dit de tweede manier om sensibilisatie aan te tonen.

Bloedtests op basis van extracten van voedingsmiddelen

In de meeste tests is het testreagens gemaakt met extracten van voedingsmiddelen. Door de matige sensitiviteit en specificiteit van deze tests (wat leidt tot fout-negatieve en foutpositieve testresultaten), is de diagnostische zeggingskracht beperkt. Een aantal factoren spelen daarin een rol.

Bij de productie van de reagentia voor de bloedtests kunnen allergenen verloren gaan door inefficiënte extractie (bijvoorbeeld bij ontvettingsprocedures) of door inwerking van enzymen uit het voedingsmiddel (dat gebeurt bijvoorbeeld bij voedselallergenen die verwant zijn aan het berkenpollenallergeen *Bet v 1*).¹⁹¹⁻¹⁹⁴

Als dat het geval is, heeft de test relatief veel foutnegatieve uitkomsten. De sensitiviteit van de test is dan niet optimaal.

Een ander probleem is dat niet alle allergeenspecifieke IgE-antistoffen allergische klachten veroorzaken, zodat een positieve testuitslag nog niet hoeft te betekenen dat iemand ook klachten heeft. Eerder in dit advies is al opgemerkt dat ongeveer de helft van de mensen met allergeenspecifiek IgE ook klachten ontwikkelt. In het lichaam bepalen zowel de sterkte van de interactie tussen allergeen en IgE als het aantal epitopen per allergeen (dat zijn de plaatsen waar het allergeenspecifieke IgE aan het allergeen bindt) namelijk hoe efficiënt IgE-antistoffen zijn bij het induceren van de histamineafgifte.¹⁹⁵ Bij de bloedtests wordt echter geen onderscheid gemaakt tussen IgE-antistoffen met en zonder klinische relevantie. Bij kruisreactieve IgE-antistoffen is dit probleem extra groot. Zo wordt een positief testresultaat voor granen meestal veroorzaakt door kruisreactiviteit met graspollen. Die testuitkomst heeft dus meestal geen klinische relevantie. Andere voorbeelden van kruisreactieve antistoffen met beperkte klinische relevantie zijn die tegen profiline en plantaardige N-glycanen.^{83,196}

In verschillende studies is bepaald vanaf welke concentratie van specifiek IgE in het bloed er 90 procent of 95 procent kans is dat de persoon bij een provocatietest een voedselallergie blijkt te hebben. Deze grenswaarden blijken te verschillen tussen voedingsmiddelen^{47,197,198}, tussen studies^{47,197,198}, tussen centra en tussen leeftijdsgroepen^{47,198}. Verder liggen de concentraties van specifiek IgE in het bloed meestal beneden deze grenswaarden, zodat nader onderzoek vereist is om de diagnose te stellen.

Bloedtests op basis van gezuiverde allergenen of gedeeltes daarvan (peptiden)

Vaak bevat een voedingsmiddel niet één, maar meerdere allergenen, zodat ook de extracten van de voedingsmiddelen die gebruikt worden in de bloedtests een mix van allergenen bevatten. Recent is het ook mogelijk geworden om gezuiverde of gesynthetiseerde voedselallergenen te verkrijgen en te gebruiken voor de tests.

Deze ontwikkeling kan het aantal foutpositieve testresultaten verminderen. Door gebruik te maken van tests op basis van specifieke allergenen in plaats van voedingsmiddelenextracten, kan meer onderscheid gemaakt worden tussen IgE-antistoffen met en zonder klinische relevantie. Zo kunnen specifieke IgE-antistoffen tegen de zogenoemde *lipid transfer proteins* (LTP) uit appels een anafylactische reactie veroorzaken¹⁹⁹, terwijl specifieke IgE-antistoffen tegen het aan berkenpollen (*Bet v 1*) gerelateerde appelallergeen wel het relatief milde orale

allergiesyndroom, maar nooit een anafylactische reactie kan veroorzaken. Door diagnostische tests met beide appelallergenen afzonderlijk uit te voeren kan de prognostische waarde van diagnostische tests aanzienlijk verbeterd worden. Zo wordt het mogelijk om de bron van sensibilisatie met zekerheid vast te stellen, en het onderscheid te maken tussen een primaire en secundaire appelallergie.

Voor tests met gezuiverde voedselallergenen wordt de term *component resolved diagnosis* gebruikt.^{200,201} Een bijkomend voordeel is dat gezuiverde allergenen niet blootstaan aan de enzymen uit het voedingsmiddel en daardoor stabiel zijn. Ook voor andere voedselallergieën is deze kennis inmiddels voorhanden.

De diagnostische waarde van dit type bloedtests kan mogelijk verder verbeterd worden door in de reagentia niet het gehele allergeen te gebruiken, maar een gedeelte daarvan.²⁰² Zo zou men met dergelijke reagentia bij jonge kinderen met koemelkallergie kunnen voorspellen of deze allergie voorbijgaand dan wel blijvend is.²⁰³ Ook zou op deze manier beter kunnen worden ingeschat of het specifieke IgE tegen pinda-eiwit zal leiden tot allergische reacties.²⁰⁴ Bij de bedoelde tests wordt gebruik gemaakt van synthetische peptiden, die gemaakt zijn op basis van de aminozuursequentie van voedselallergenen.

Zowel de tests met gezuiverde allergenen als de tests met peptiden lenen zich uitstekend voor toepassing in zogenoemde microarray diagnostiek.²⁰⁵⁻²¹⁰ Het grote voordeel daarvan is dat een groot aantal allergeenspecifieke IgE-antistoffen met zeer weinig serum kunnen worden bepaald. Dit is vooral relevant bij diagnostiek van jonge kinderen, omdat bij hen relatief weinig bloed kan worden afgenomen.

Tests op basis van gezuiverde allergenen zijn inmiddels commercieel verkrijgbaar voor verschillende inhalatieallergenen, waaronder *Bet v 1* en *Bet v 2*, en daarnaast voor een enkel voedselallergeen. Waarschijnlijk zal dat aantal in de komende jaren toenemen, met name voor voedingsmiddelen.

Cellulaire test voor de klinische relevantie van het allergeenspecifiek IgE

Ondanks de verbeteringen in de extractie van allergenen en de mogelijkheid om afzonderlijk te testen op verschillende allergenen uit dezelfde bron, kunnen bij individuele patiënten allergeenspecifieke IgE-antistoffen aangetroffen worden waarvan niet duidelijk is of ze klinisch relevant zijn. Met cellulaire tests kan informatie verkregen worden over de biologische activiteit van allergeenspecifieke IgE-antistoffen. Bij deze tests worden basofiele granulocyten uit het bloed gebruikt om te bepalen of aanwezige specifieke IgE-antistoffen deze cellen kun-

nen aanzetten tot uitstoot van mediators zoals histamine die een allergische reactie in gang zetten.²¹¹

In de toekomst kan de specificiteit van het bloedonderzoek mogelijk verder verbeterd worden door deze cellulaire tests toe te passen. Helaas zijn de beschikbare cellulaire tests niet geschikt voor routinematig onderzoek.

5.3 Orale provocatietests

De enige test waarmee de diagnose voedselallergie definitief kan worden vastgesteld is de dubbelblinde en placebogecontroleerde orale provocatietest, hierna aangeduid als “dubbelblinde test”. De test wordt voorafgegaan door een periode van meestal vier weken waarin consumptie van het verdachte voedingsmiddel wordt vermeden. Als in die periode de klachten verdwijnen, of in geval van eczeemklachten duidelijk verminderen, kan de provocatietest plaatsvinden.

Bij een orale provocatietest eet de patiënt onder gecontroleerde condities iets van het voedingsmiddel waarvoor hij of zij naar verwachting allergisch is. Bij de dubbelblinde test wordt het allergeen in kwestie gemaskeerd, dat wil zeggen: verborgen in een niet-allergeen voedingsmiddel, en wordt de test ook zonder allergeen uitgevoerd. De patiënt begint met de startdosis voor dat voedingsmiddel. Als geen reactie optreedt, wordt steeds na 15 tot 30 minuten een hogere dosis verstrekt, totdat wel een reactie optreedt of totdat het dagelijkse consumptieniveau bij niet-allergische mensen is bereikt. Op een ander tijdstip wordt hetzelfde voedingsmiddel gegeven, maar nu zonder allergeen. Bij dubbelblinde tests weten zowel de patiënt als degene die de patiënt observeert tijdens de observatie nog niet of de patiënt bij de test het allergeen heeft gekregen. De test moet in het ziekenhuis plaatsvinden, vanwege het risico dat het allergeen een ernstige reactie veroorzaakt. Het uitvoeren van een dubbelblinde placebogecontroleerde provocatietest duurt al gauw zes tot acht uur. Idealiter dient de test verspreid over twee dagen te worden uitgevoerd. Als de voedselallergie zich uit in de vorm van eczeemklachten moet bij de provocatietest een ander tijdschema worden gevolgd, omdat deze klacht niet binnen 15 minuten ontstaat, maar binnen enkele uren of dagen.

Omdat de dubbelblinde test bewerkelijk is, wordt in de praktijk soms een open provocatietest gebruikt, waarbij het verdachte voedingsmiddel niet wordt gemaskeerd en het voor alle betrokkenen dus duidelijk is dat de patiënt het allergeen heeft gekregen. Deze vereenvoudigde test kost minder tijd en geld en wordt - ook in Nederland - vaak gebruikt bij baby's of zeer jonge kinderen.²¹² Bij deze test bestaat echter een risico van een foutpositief testresultaat. Dat risico is het grootst als het gaat om symptomen die subjectief (door patiënt of onderzoeker)

worden vastgesteld, maar ook als de allergische klachten objectief kunnen worden vastgesteld is de bewijskracht minder hard dan met een dubbelblinde test.

Om enkele redenen kan een open provocatie wenselijk zijn.

- Als het maskeren van het verdachte voedingsmiddel gevaar oplevert dat het allergeen verloren gaat, is het niet mogelijk om dubbelblind te testen en is de open provocatietest dus het enige alternatief.
- Verder vormt een negatieve testuitslag bij de dubbelblinde test (dus als de blootstelling aan het gemaskeerde allergeen geen klachten heeft opgeleverd) aanleiding voor een open provocatie, om de mogelijkheid van een foutnegatieve uitkomst uit te sluiten.

De open provocatietest kan als tussenstap worden gebruikt bij de diagnosestelling wanneer de kans groot wordt geacht dat er geen allergische reactie optreedt. Het is een belangrijke test voor de eerstelijnsgezondheidszorg bij de diagnostiek van koemelkallergie bij zuigelingen. Als ernstige klachten zijn gerapporteerd, wordt de provocatietest voor de diagnostiek van koemelkallergie bij zuigelingen in het ziekenhuis gedaan. Het wenselijk om dan direct een dubbelblinde test uit te voeren. Als alleen milde klachten zijn gerapporteerd, wordt thuis of op het consultatiebureau een open provocatie gedaan. Als de provocatie leidt tot klachten wordt de consumptie van koemelkeiwit vervolgens opnieuw gedurende enkele weken vermeden. Als de klachten waarbij opnieuw verdwijnen en als het gaat om klachten die objectief vastgesteld kunnen worden, wordt het vermijdingsdieet vervolgens voortgezet. Als verwijzing naar een specialist nodig is, is het wenselijk dat deze een dubbelblinde test doet.

In internationaal verband wordt gestreefd naar standaardisering van de provocatieprocedures. Het gaat daarbij onder meer om het tijdsinterval tussen de tests, de startdosering en het observeren van de gevolgen van consumptie van het niet-gemaskeerde verdachte voedingsmiddel wanneer de dubbelblinde test geen klachten heeft opgeleverd.²¹²

De uitkomst van de dubbelblinde test geeft geen zekerheid over de ernst van de allergie; die informatie komt doorgaans uit het anamnestic gesprek. Wel is recent bij volwassen patiënten met pinda-allergie een verband gevonden tussen de zogenoemde drempelwaarde in de dubbelblinde test (de kleinste hoeveelheid allergeen waarbij een allergische reactie ontstaat) en de ernst van eerdere reacties op voedsel.²¹³ Zo'n verband werd echter niet gevonden in een studie onder jonge kinderen met pinda-allergie.²¹⁴ Een verklaring zou kunnen zijn dat mensen met een potentieel levensbedreigende voedselallergie hun ernstigste reactie op jonge

leeftijd soms nog niet hebben gehad. In een derde studie was de ernst van de allergische reactie bij dubbelblinde blootstelling van volwassenen met pinda-allergie aan een kleine hoeveelheid pinda slechts zwak gecorreleerd met de ernst van eerdere reacties op voedsel.²¹⁵ Meer onderzoek is dus nodig voordat conclusies kunnen worden getrokken.

De huidige praktijk in Nederland

Dubbelblinde tests op koemelkallergie worden in diverse grotere ziekenhuizen uitgevoerd.¹⁴¹ Bij zuigelingen met milde klachten wordt de test op koemelkallergie vaak thuis of op het consultatiebureau gedaan; in dat geval wordt een open provocatie gebruikt. Dubbelblinde tests op andere voedselallergieën dan koemelkallergie vinden uitsluitend plaats in enkele academische ziekenhuizen.

Door financieel-organisatorische knelpunten wordt de dubbelblinde test onvoldoende toegepast.* Er is sprake van wachtlijsten.

5.4 Controversiële diagnostische tests

Er zijn diverse diagnostische tests in gebruik waarvan het nut niet is aangetoond.²¹⁶⁻²¹⁸ Specifiek IgG of IgG₄ geeft geen informatie over voedselallergie. Ook van de kinesiologietechniek is de diagnostische waarde niet aangetoond. Het testen van veranderingen in de morfologie van leucocyten na *in vitro* blootstelling aan een voedselextract blijkt niet reproduceerbaar. Hetzelfde geldt voor tests die gebaseerd zijn op het geleidingsvermogen van de huid.

Bij mensen bij wie de diagnose uitsluitend met deze controversiële tests is gesteld, is meestal sprake van een verkeerde diagnose en een verkeerde behandeling. Sommige van deze tests worden vergoed door ziektekostenverzekeraars, waardoor mogelijk de perceptie wordt gevoed dat dit betrouwbare diagnostische tests zijn.

5.5 Conclusie

Bij de diagnostiek van voedselallergie wordt eerst in een anamnestic gesprek nagegaan welke klachten er zijn en of er een associatie bestaat tussen deze klach-

* Zo lijkt de vergoeding van de dubbelblinde test problematisch. In één centrum zijn de kosten van de dubbelblinde test uitgerekend. Dat bedrag zou meer zijn dan het dubbele van de huidige vergoedingsmogelijkheden (per testdag wordt het standaardtarief voor een dagbehandeling vergoed). Of zo'n kostenschattning ook door andere centra is gemaakt, is de commissie niet bekend.

ten en de consumptie van bepaalde voedingsmiddelen. Het anamnestic gesprek is de belangrijkste bron van informatie over de ernst van de klachten.

Huidpriktests zijn een belangrijk onderdeel bij het diagnosticeren van voedselallergie, maar moeten vrijwel altijd gevolgd worden door andere methoden. Hetzelfde geldt voor het bloedtests gebaseerd op extracten van voedingsmiddelen. Wel zijn er in het bloedonderzoek ontwikkelingen gaande die de diagnostische waarde van de tests sterk kunnen verbeteren. Het gaat dan om tests die niet op productextracten maar op gezuiverde allergenen of zelfs gedeeltes daarvan zijn gebaseerd.

De enige test waarmee de diagnose definitief kan worden gesteld is de dubbelblinde placebocontroleerde provocatietest. Die test wordt echter slechts bij een deel van de patiënten uitgevoerd. Bij zuigelingen met milde klachten vindt de test op koemelkallergie vaak via open provocatie thuis of op het consultatiebureau plaats. Bij open provocatie bestaat het risico van een foutpositief testresultaat.

Er zijn diverse diagnostische tests in gebruik waarvan de validiteit niet is aangetoond. Deze worden vooral in de alternatieve geneeskunde toegepast. Mensen bij wie de diagnose uitsluitend met deze onbewezen tests is gesteld hebben geen zekerheid over hun diagnose, terwijl zij vaak denken dat wel te hebben.

Mogelijkheden voor behandeling

Welke behandelingen zijn bewezen effectief als het gaat om voedselallergie? Veel keuze is er niet. Het uitgangspunt is vrijwel altijd: het voedingspatroon aanpassen, zodat blootstelling aan het allergeen wordt vermeden. Er is echter ook een aantal mogelijkheden om symptomen te bestrijden. Over de waarde daarvan gaat het in dit hoofdstuk.

6.1 Vermijding van blootstelling aan allergenen

Mensen met een voedselallergie kunnen klachten voorkómen door de allergenen waar zij overgevoelig voor zijn volledig uit hun voeding te weren. Dat klinkt eenvoudig, maar is het niet, vooral als veelgebruikte ingrediënten als melk, ei, soja, pinda en tarwe vermeden moeten worden. Voor sommige patiënten met een voedselallergie is het moeilijk om de labels op verpakkingen van voedingsmiddelen goed te interpreteren.^{219,220} Sommige allergene stoffen worden met meerdere termen aangeduid, zo wordt voor pinda soms ook de term aardnoten gebruikt. Voorlichting aan en begeleiding van patiënten door een diëtist is daarom een belangrijk aandachtspunt. Het merendeel van de allergische reacties treedt dan ook op bij patiënten met een bekende allergie en wordt veroorzaakt door dieetfouten. De belangrijkste oorzaken van dieetfouten zijn:²²¹

- onjuist gebruik of negeren van het etiket van voedingsmiddelen,
- kruisbesmetting,

- buiten de deur eten,
- het hebben van een allergie voor een voedselallergeen dat buiten de etiketteringsrichtlijn valt.

Naast het risico van dieetfouten bestaat ook het risico dat door het vermijdingsdiëet een onvolwaardig voedingspatroon ontstaat. Ook dit risico is het grootst als veelgebruikte ingrediënten als melk, ei, soja, pinda en tarwe vermeden moeten worden. Met goede begeleiding van een diëtist is dat te ondervangen. Deze kan nagaan of de voeding van de patiënt voldoende voedingsstoffen bevat en, als dat niet het geval is, aangeven op welke manier voor aanvulling gezorgd kan worden.

Vanwege het risico dat een onvolwaardig voedingspatroon ontstaat, is het van groot belang dat mensen alleen die producten mijden waar ze echt allergisch of intolerant voor zijn. Het merendeel van de erkend allergene voedingsmiddelen is voor mensen zonder voedselovergevoeligheid heel gezond. Figuur 2 illustreert dit aan de hand van de ‘Schijf van Vijf’* van het Voedingscentrum: juist de aanbevolen producten zoals vis, volkorenbrood, pasta (gemaakt van tarwe), fruit, melk en soja zijn tegelijk belangrijke bronnen van allergenen. Al eerder is aangegeven dat een aanzienlijke groep mensen ten onrechte denkt een voedselallergie te hebben (paragraaf 2.1). Waarschijnlijk is deze groep zelfs groter dan de groep met een werkelijke voedselallergie. Uit een casuïstische beschrijving van de situatie van twee Nederlandse zusjes blijkt dat ook deze groep risico loopt dat het voedingspatroon onvolwaardig wordt.²²³

Mensen met een voedselallergie hebben drie hulpmiddelen om de consumptie van allergenen te vermijden: de in de EU verplichte etikettering van allergene ingrediënten, de ALBA databank en ALBA merkenlijsten en de ‘*may contain*’-labeling. In de volgende paragraaf worden deze bronnen van informatie toegelicht.

* De ‘Schijf van Vijf’ van het Voedingscentrum is een hulpmiddel bij de algemene publieksvoorlichting over gezonde voeding; de laatste versie dateert uit 2005. In december 2006 publiceerde de Gezondheidsraad nieuwe richtlijnen goede voeding.²²²



Figuur 2 De 'Schijf van vijf' met aanbevolen voedingsmiddelen, met daaraan toegevoegd een aanduiding welke van deze voedingsmiddelen belangrijke allergenen kunnen bevatten.

6.1.1 Vormen van informatievoorziening

EU-richtlijn voor etikettering

Om consumenten met een voedselallergie in staat te stellen blootstelling aan allergenen te vermijden, is in november 2005 een Europese richtlijn van kracht geworden, die stelt dat de aanwezigheid van twaalf veel voorkomende stoffen die voedselovergevoeligheid kunnen veroorzaken op het etiket van voedingsmiddelen vermeld moet worden. Het gaat hierbij om:

- glutenbevattende granen, ei, vis, pinda, noten, soja, melk, schaaldieren, selderij, mosterd, sesamzaad en sulfiet
- hiervan afgeleide stoffen die overgevoeligheidsreacties kunnen veroorzaken.

Op 22 december 2006 is gepubliceerd dat deze etiketteringsverplichting met ingang van 23 december 2007 ook zal gelden voor:

- lupine en producten op basis van lupine
- weekdieren en producten op basis van weekdieren.

Wat is de waarde van deze richtlijn voor mensen die bepaalde allergenen moeten vermijden? Een eerste beperking is dat de richtlijn alleen informeert over de receptuur van de voedingsmiddelen. Over de aanwezigheid van allergenen die tijdens het productieproces per ongeluk in het voedingsmiddel terechtkomen (kruiscontaminatie) zegt dat nog niets. Een ander probleem is dat de etikettering niet altijd juist is. In het voorjaar van 2006 is gerapporteerd dat zeventig tot tachtig procent van alle zogenoemde *product recalls* in de Verenigde Staten samenhang met incorrecte etikettering van allergenen (dr. S. Hertzberger, Albert Heijn, op Symposium Issue & Incident Management, Ede, April 5, 2006). Het betreft producten waarbij in de ingrediëntendeclaratie op het etiket een allergeen ingrediënt ontbreekt. Deze informatie is voor Nederland niet beschikbaar.

ALBA databank en merkenlijst

De databank ALBA verzamelt, beheert en publiceert gegevens over 29 stoffen die voedselovergevoeligheid (voedselallergie of voedselintolerantie) kunnen veroorzaken. Dat gebeurt op basis van vrijwillige bijdragen van fabrikanten. Naast de twaalf stoffen die als gevolg van de EU-richtlijn op het etiket vermeld moeten worden, bevat de ALBA databank informatie over 17 andere stoffen. In de databank is merkspecifieke productinformatie opgenomen. Per allergeen worden lijsten van merkartikelen samengesteld met producten waar deze stof in zit, en daarnaast lijsten met producten waar de stof volgens de receptuur juist niet in zit. Die merkartikelenlijsten vormen een belangrijk handvat voor allergiepatiënten.

Op dit moment geeft de ALBA databank – net als de EU-etiketteringsrichtlijn – alleen informatie over de receptuur van producten en dus niet over de mogelijkheid van kruiscontaminatie. Er is echter al enkele jaren geleden een systematiek uitgewerkt om eventuele risico's van versleping of kruiscontaminatie in de ALBA-databank mee te nemen. Invoering van deze systematiek zou de patiënt belangrijke aanvullende informatie verschaffen.

De ALBA merkartikelenlijsten, die op papier worden verspreid, kunnen soms iets achterlopen bij veranderingen in de productsamenstelling. Om die reden blijft het belangrijk om ook de verpakking te raadplegen en vooral alert te zijn als daarop staat dat het product ‘vernieuwd’ is.¹¹ De afgelopen jaren is geïnvesteerd in een infrastructuur om informatie van bedrijven *on line* op te nemen, zodat veranderingen in de productsamenstelling direct in de ALBA databank verwerkt worden. Als in de toekomst ook de consument de databank *on line* kan raadplegen, zou die steeds over de meest recente informatie kunnen beschikken.

Ook dan blijft boodschappen doen echter een tijdrovende en ingewikkelde bezigheid, waarbij de etiketten van de levensmiddelen en ALBA-merkartikelenlijsten continu moeten worden geraadpleegd. In de toekomst kan dat wellicht eenvoudiger. Dan kan de consument tijdens het winkelen zelf producten scannen en zo direct *on line* informatie krijgen over de aanwezigheid van allergenen. Het profijt voor de patiënt zou nog veel groter zijn als deze productinformatie bovendien automatisch wordt vergeleken met gegevens over de specifieke allergie van deze consument. Gemoderniseerde varianten van de ALBA-databank zouden hier een basis voor kunnen vormen.

‘*May contain*’-labeling

Daarnaast bestaat de ‘*may contain*’-labeling, zoals: “Dit product kan sporen van noten bevatten” of “Dit product is ongeschikt voor personen die allergisch zijn voor schaaldieren.” Bij deze ‘*may contain*’-labeling gaat het om de mogelijkheid dat een voedingsmiddel waaraan in principe geen allergene ingrediënten worden toegevoegd, in de productielijn ‘verontreinigd’ kan raken met sporen van allergenen (kruiscontaminatie).

Bedrijven nemen hiertoe zelf het initiatief, want er is geen wettelijke verplichting om de mogelijkheid van verontreinigingen met allergenen op het etiket te vermelden. Ze doen dit dan ook vooral om zich in te dekken tegen aansprakelijkheidsclaims. Het wenselijke alternatief, namelijk het volledig uitsluiten van een allergeen, is voor grote producenten moeilijk, en voor kleinere producenten en restaurants veelal niet haalbaar. Kruisbesmetting is immers moeilijk uit te sluiten. Bovendien zijn voedselproducenten weer afhankelijk van toeleveranciers die zij niet voor 100 procent kunnen controleren.

Het nadeel van deze situatie is dat er ‘defensief’ gelabeld wordt. Dat wil zeggen dat voor de zekerheid wordt gemeld dat een product een bepaald allergeen zou kunnen bevatten, ook als dat zeer onwaarschijnlijk is. In dat geval wordt de voedselkeuze van de patiënt met voedselallergie onnodig beperkt.

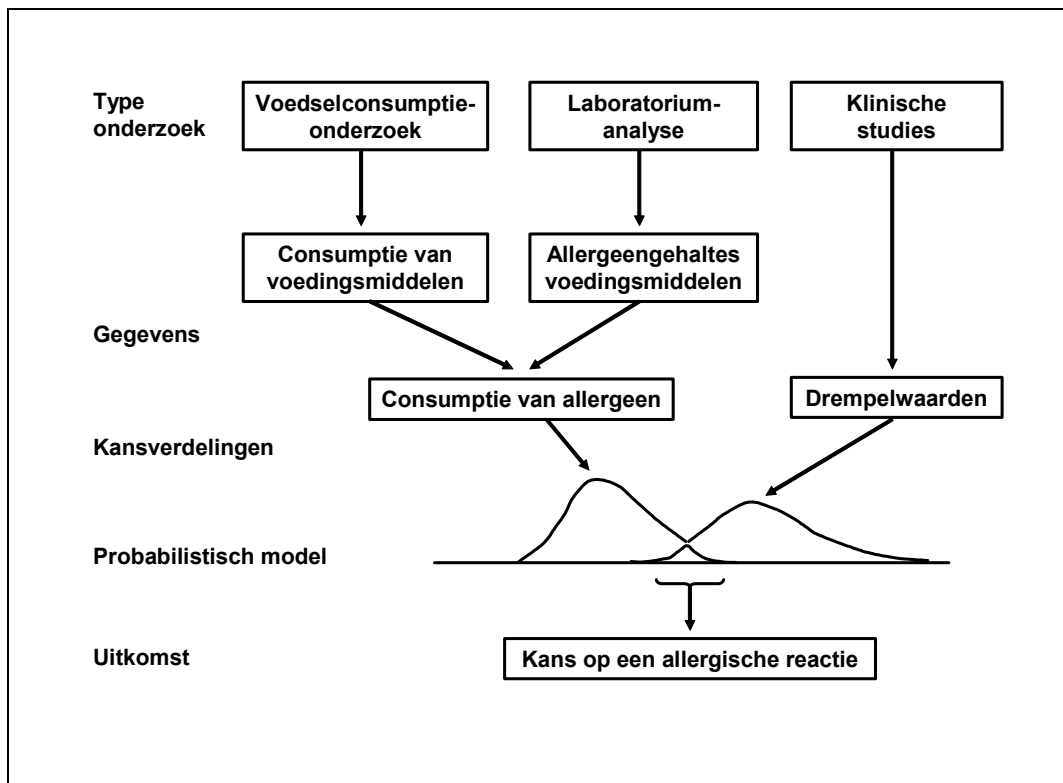
Op die manier kan de ‘*may contain*’ etikettering de voedselkeuze van patiënten met een voedselallergie zelfs ernstig gaan beperken. De *Food Standards Agency*, het Britse equivalent van onze Voedsel- en Waren Autoriteit, heeft aangegeven dat in Engeland op ruim 50 procent van de alledaagse voedingsmiddelen waar geen noten aan worden toegevoegd is vermeld dat zij sporen van noten kunnen bevatten.²²⁴ Ook bij Nederlandse voedingsmiddelen wordt al op grote schaal de mogelijke aanwezigheid van allergene eiwitten gemeld. Bij een dergelijke substantiële restrictie van de productkeuze kan het wel erg moeilijk worden om nog een volwaardige voeding samen te stellen. Zo bleek bij Amerikaanse kinderen met koemelkallergie de inname van calcium en vitamine D te laag (in de VS wordt aan melk vitamine D toegevoegd). In een ander onderzoek bleken Amerikaanse kinderen met meerdere allergieën minder lang te zijn dan kinderen zonder allergie.^{225,226}

6.1.2 Mogelijkheden om de ‘*may contain*’-labeling terug te dringen

De ‘*may contain*’-labeling resulteert in een sterke beperking van de voedselkeuze van patiënten met een voedselallergie. Het zal in de praktijk niet haalbaar zijn om voor alle producten contaminatie met allergenen met zekerheid uit te sluiten zodat de ‘*may contain*’-labeling in zijn geheel overbodig wordt. Wel lijkt het haalbaar om onnodige beperking van de voedselkeuze te voorkomen door de ‘*may contain*’-labeling alleen toe te passen als de risico’s bij het niet toepassen van deze labeling te groot zijn. Om dat te kunnen beoordelen moeten die risico’s gekwantificeerd worden.

Kwantificering van risico’s van allergenen in voedsel: de probabilistische methode.

Diverse nationale en internationale organisaties en autoriteiten hebben aangegeven dat voor het kwantificeren van risico’s de probabilistische methode van risicobeoordeling (een waarschijnlijkheidsanalyse) kan worden gebruikt.²²⁷ Figuur 3 schetst het principe van deze methode als die wordt toegepast op voedselallergie. Ten eerste wordt bepaald wat de kans is dat iemand uit de onderzochte bevolking(sgroep) een bepaalde hoeveelheid allergeen binnen krijgt, en ten tweede wat de kans is dat iemand een allergische reactie krijgt na consumptie van een bepaalde hoeveelheid allergeen. Door deze gegevens voor alle consumptieniveaus te combineren, kan worden ingeschat hoeveel allergische reacties in de bevolking(sgroep) te verwachten zijn.



Figuur 3 Probabilistische benadering voor het kwantificeren van risico's van allergenen in voedsel.¹¹ De drempelwaarde is de kleinste hoeveelheid allergeen waarbij een allergische reactie ontstaat.

Met deze methode kan worden geschat welke risico's verbonden zijn aan verschillende concentraties van allergenen in voedingsmiddelen en dus ook hoe sterk het aantal allergische reacties zou dalen als de allergeenconcentratie in een product zou worden verlaagd. Stel dat de producent in staat zou zijn om de contaminatie van een product zover te beperken dat het restrisico op een aanvaardbaar niveau komt te liggen, dan zou de 'may contain'-labeling op dat product kunnen vervallen. Regelgeving over maximaal toelaatbare concentraties is cruciaal voor bedrijven die de 'may contain'-labeling willen terugdringen. Bij producten waarbij (op dit moment) vaak sprake is van contaminatie, zal het moeilijker zijn om de 'may contain'-labeling af te schaffen dan bij producten die zelden gecontamineerd zijn met allergenen. Of een bedrijf in staat is om te garanderen dat de contaminatie in een product beneden de maximaal toelaatbare concentratie blijft,

hangt af van de mogelijkheden in de productielijn, reinigingsprocedures en kwaliteitscontrole. Daarbij speelt onder meer de vraag of de beschikbare analysemethoden voldoende gevoelig zijn voor de kwaliteitscontrole.

Wanneer alleen analysemethoden met een beperkte gevoeligheid beschikbaar zijn, kan met de probabilistische methode van risicobeoordeling worden geschat welk restrisico er zou zijn als de kwaliteitscontroles met die analysemethode worden gedaan, en omgekeerd: hoe gevoelig analysemethoden zouden moeten zijn om te kunnen waarborgen dat een aanvaard restrisico niet wordt overschreden.

De probabilistische methode in de praktijk

Door TNO is de probabilistische risicobeoordelingsmethode de afgelopen tien jaar uitgewerkt voor allergenen.^{11,228} Deze methode is inmiddels toepasbaar. Wel moeten voor bepaalde gegevens voornamelijk *worst case* aannamen worden gedaan. Het lijkt redelijk om aan te nemen dat pinda qua drempelwaarden tot de *worst case* allergenen behoort of zelfs het *worst case* allergeen is. Op basis daarvan zouden pinda-drempelwaarden gebruikt kunnen worden als *worst case* aanname voor drempelwaarden van andere allergenen. Ook lijkt het aannemelijk dat de consumptie van verdachte producten door consumenten met een voedselallergie op groepsniveau lager zal zijn dan die door consumenten zonder voedselallergie. Op basis van die aanname kunnen consumptiegegevens van niet-allergische consumenten gebruikt worden als *worst case* aanname voor allergische consumenten.

Een rekenvoorbeeld: contaminatie van chocopasta met hazelnootewit

Een recente publicatie illustreert de mogelijkheden van de probabilistische methode via een case studie naar de risico's van contaminatie van drie verschillende merken chocopasta met hazelnootewit.²²⁸ In alle drie de onderzochte merken chocopasta was sprake van contaminatie met hazelnoot. Voor deze berekening waren drempelwaarden voor allergische reacties door hazelnootewit beschikbaar.²²⁹ De gebruikte gegevens over consumptie van chocopasta waren niet specifiek voor mensen met hazelnootallergie, maar hadden betrekking op de algemene bevolking (de derde Nederlandse Voedselconsumptiepeiling). Bij gebrek aan goede prevalentiegegevens voor hazelnootallergie is als *worst case* aanname uitgegaan van de totale prevalentie van voedselallergie; in het artikel is uitgegaan van een prevalentie van 5,4 procent. Bij het rekenen met de probabilis-

tische methode moeten keuzes worden gemaakt die vertaald worden in statistische modellen. De berekeningen zijn met meerdere modellen uitgevoerd. Uitgaande van het model dat de hoogste risico's voorspelde waren de resultaten als volgt:

- Als we de verschillende merken chocoladepasta op een hoop gooien, zouden als gevolg van de consumptie van chocoladepasta (gemiddeld over de drie merken 0,293 mg hazelnootewit per gram chocopasta) minder dan 8000* Nederlanders na het ontbijt een allergische reactie door onbedoelde consumptie van hazelnootewit krijgen.
- Als we alleen het minst gecontamineerde merk in ogenschouw nemen (gemiddeld 0,011 mg hazelnootewit per gram chocopasta) zouden dat minder dan 640^a Nederlanders zijn.

De auteurs benadrukken dat het artikel bedoeld is als een '*proof of principle*'. Verschillende aannames bij deze berekening zijn grof en de schattingen zouden nauwkeuriger en waarschijnlijk lager worden als meer specifieke basisgegevens beschikbaar zijn. Het artikel illustreert dat het in principe mogelijk is om in te schatten hoe sterk het aantal allergische reacties zou dalen als de contaminatie van chocopasta met hazelnootewit tot een bepaald niveau kan worden verlaagd.

Verbetering van de nauwkeurigheid van de schattingen

Uiteraard bepaalt de kwaliteit van de basisgegevens hoe nauwkeurig de risico's geschat kunnen worden. Óf een grotere nauwkeurigheid nodig is, wordt voor een belangrijk deel bepaald door het gewenste beschermingsniveau: het restrisico dat als acceptabel wordt gezien.

Een groep onderzoekers van TNO, het Universitair Medisch Centrum Utrecht en Unilever heeft doorgerekend welke basisgegevens de sterkste invloed hebben op de nauwkeurigheid van de uitkomsten van deze probabilistische rekenmethode. De eerste resultaten van die analyse zijn gepresenteerd op het Eurotox congres dat op 20-24 september 2006 plaatsvond in Cavtat en Dubrovnik te Kroatië.²³⁰ De nauwkeurigheid blijkt vooral te verbeteren naarmate meer en betere informatie beschikbaar is over:

- de prevalentie van de voedselallergie,
- drempelwaarden voor het optreden van allergische reacties
- het consumptiegedrag van mensen met voedselallergie, in het bijzonder de frequentie van consumptie van producten.

* Deze schattingen zijn vrijwel zeker te hoog, omdat voor de berekening diverse *worst case* aannames zijn gedaan.

Drempelwaarden voor het optreden van allergische reacties

Voor voorgaande benadering is het van belang de hoeveelheid allergeen te kennen beneden welke geen allergische reacties ontstaan. Deze drempelwaarden blijken sterk te verschillen tussen patiënten. Zo varieerde in een studie onder 26 patiënten met een pinda-allergie de minimale dosis pinda-eiwit waarbij allergische reacties ontstaan van 0,1 milligram tot 1 gram.²¹³ In die studie lagen de drempelwaarden bij patiënten met ernstigere symptomen lager dan bij patiënten met mildere symptomen. Drie patiënten (12 procent) had klachten na consumptie van 0,1 milligram pinda-eiwit. Bij andere allergenen en in andere populaties liggen de drempelwaarden overigens weer anders. Ook is de drempelwaarde afhankelijk van de matrix waarin het allergeen zich bevindt.

Detectiemethoden voor bepaling van zeer lage allergeenconcentraties

Gesteld dat maximaal toelaatbare allergeenconcentraties in levensmiddelen vastgesteld worden, dan is het van belang dat er voldoende gevoelige detectiemethoden zijn voor die niveaus. Bij de meeste commercieel beschikbare analysemethoden ligt de detectiegevoeligheid globaal tussen één en tien ppm, oftewel tussen 0,1 en 1 milligram per 100 gram voedingsmiddel.¹¹ In een product waarin 0,09 milligram per 100 gram zit wordt het allergeen met die methoden dus niet gedetecteerd. Uitgaande van de in de vorige alinea beschreven studie over drempelwaarden bij pinda-allergie²¹³, ligt deze detectiegevoeligheid voor producten waarvan 100 gram wordt gegeten dan op een niveau waar nog steeds circa 10 procent van de patiënten een reactie zou kunnen vertonen. Uiteraard is dat percentage lager als kleinere porties worden gegeten en hoger als grotere porties worden gegeten. Met de eerder beschreven probabilistische risicobeoordelingsmethode kan worden vastgesteld welke gevoeligheid een analysemethode zou moeten hebben om te kunnen waarborgen dat een aanvaard restrisico niet wordt overschreden.

6.2 Medicamenteuze behandeling van symptomen

Hoe zorgvuldig patiënten ook proberen om te gaan met hun voedselinname, en hoezeer overheid en bedrijven ook proberen hen daarin te ondersteunen met heldere productinformatie, dieetfouten blijven mogelijk. Allergische reacties komen het meest voor bij patiënten met een bekende voedselallergie die onbedoeld toch het allergeen binnenkrijgen. Treedt een reactie op, dan kan behandeling noodza-

kelijk zijn. In de reguliere zorg worden daarvoor verschillende vormen van medicatie ingezet.

Bij mildere, lokale reacties kan een antihistaminicum de snelheid waarmee de symptomen verdwijnen bespoedigen.

Zijn er uitgebreidere reacties waarbij de functie van vitale organen niet in gevaar komt, dan worden naast antihistaminica ook corticosteroiden gegeven. Corticosteroiden hebben waarschijnlijk een gunstig effect bij de behandeling van acute reacties. Zeker is dat ze late reacties kunnen voorkomen.

Patiënten met potentieel levensbedreigende allergische reacties op voedingsmiddelen moeten – vanwege het risico van dieetfouten - over noodmedicatie beschikken in de vorm van een auto-injector met epinefrine, antihistaminica en bèta-mimetica. In een Amerikaans onderzoek bleek dat bij fatale reacties de noodmedicatie meestal niet, niet goed of niet tijdig is toegepast.²⁴ Goede begeleiding, instructie en voorlichting van zorgverleners en patiënten over het voorschrijven dan wel gebruik van de epinefrine-auto-injector zijn essentieel.^{231,232} Uit onderzoek blijkt namelijk dat slechts de helft van de patiënten aan wie een auto-injector is voorgeschreven, deze bij zich draagt. Herhaalde begeleiding en voorlichting helpt om te zorgen dat dat percentage omhoog gaat.

6.3 Immunomodulerende therapie

Een andere mogelijkheid is om te proberen niet de symptomen, maar de aandoening zelf te behandelen. Dat kan dan door de tolerantie voor het allergeen te vergroten, zodat geen reacties meer optreden als iemand er mee in contact komt. De kennis daarover is echter nog in ontwikkeling.

Bij een primaire voedselallergie wordt de zogenoemde tolerantie-inductie nog niet mogelijk geacht.^{233,234} Wel bleek in een recente studie bij drie patiënten dat via de methode van Specific Oral Tolerance Induction (SOTI) tolerantie kon worden opgewekt.²³⁵ Bij deze methode gebruikt de patiënt het voedselallergeen dagelijks oraal, in oplopende doses. De blootstelling moet voortduren, omdat de tolerantie anders weer verdwijnt.

Meer perspectief biedt een nieuwe vormen van allergeenspecifieke immunotherapie. Bij inhalatieallergie en allergie voor bijen- en wespensteken wordt allergeenspecifieke immunotherapie al veel toegepast. Bij voedselallergie bleek deze behandeling tot nu toe vaak gepaard te gaan met ernstige bijwerkingen.²³⁶⁻²³⁸ Nu wordt echter gewerkt aan de ontwikkeling van hypoallergene preparaten, die minder anafylactische bijwerkingen vertonen. De voedselallergenen worden dan geproduceerd als recombinant eiwitten die zodanig gemuteerd of gemodificeerd zijn dat ze hun IgE-bindende capaciteit goeddeels hebben verloren. Dat

betekent: minder bijwerkingen.²³⁹⁻²⁴² De patiënt wordt blootgesteld aan de preparaten via injecties of onder de tong. De bedoeling is dat de bescherming voortduurt als de behandeling na een aantal jaren wordt gestopt.

Bij secundaire voedselallergieën is denkbaar dat immunotherapie voor de kruisreactieve inhalatieallergieën (het in stijgende doses inspuiten van het inhalatieallergeen gedurende 3 tot 5 jaar) ook de reactie op voedingsstoffen zou kunnen verminderen. Er zijn aanwijzingen dat dit inderdaad het geval is.^{185,243-247} In één studie werd geen effect gevonden.²⁴⁸ De studies zijn echter niet dubbelblind uitgevoerd, zodat enig voorbehoud bij de uitkomsten op zijn plaats is.

Een recent ontwikkelde therapie bestaat uit behandeling met recombinant monoklonale gehumaniseerde anti-IgE antistoffen.²⁴⁹ Deze antistoffen binden op een dusdanige wijze aan het vrije IgE-molecuul, dat interactie wordt voorkomen tussen IgE en diens receptor op de effectorcellen zoals mestcellen en basofiele leukocyten. Dan daalt ook de concentratie vrij IgE in het plasma, en de allergische reactie wordt minder ernstig. In Nederland is anti-IgE therapie een geregistreerd geneesmiddel voor milde astma. Bij patiënten met allergische rinitis leidt anti-IgE-therapie tot een vermindering van klachten²⁵⁰, maar uit recente interventiestudies blijkt dat anti-IgE-therapie niet effectief is tegen constitutioneel eczeem.

Ook bij voedselallergie is een gunstig effect beschreven: door behandeling met anti-IgE steeg het blootstellingsniveau waarbij een allergische reactie optrad van een halve pinda naar ruim acht pinda's.²⁵¹ Risico's van onbedoelde consumptie zouden daarmee vrijwel uitgesloten kunnen worden. Anti-IgE-therapie is – in tegenstelling tot andere vormen van immunotherapie – niet allergeenspecifiek en zou daardoor een oplossing kunnen bieden aan patiënten die voor meerdere voedselallergenen allergisch zijn en daardoor blootstelling zeer moeilijk kunnen vermijden.²⁵² Anti-IgE-therapie is echter erg duur (ongeveer 1000 euro per maand), de therapie moet levenslang worden voortgezet en is niet bruikbaar bij patiënten met een hoge IgE-concentratie.

6.4 Conclusie

Mensen met een voedselallergie kunnen klachtenvrij blijven door de consumptie van de betreffende allergenen te vermijden. Het is echter erg moeilijk om dieetfouten volledig uit te sluiten. Bovendien is het moeilijk om de voeding volwaardig te houden, vooral als het allergeen in een groot aantal producten zit. Begeleiding door een diëtist is daarom van groot belang. Vanwege het risico dat de voeding onvolwaardig wordt, zouden mensen alleen die producten moeten vermijden waar zij echt overgevoelig voor zijn. Eerder is al geconcludeerd dat

een grote groep mensen denkt overgevoelig te zijn voor voedsel, terwijl dat met de juiste diagnostiek niet kan worden aangetoond.

Er zijn drie hulpmiddelen bij het vermijdingsdieet: de in de EU verplichte etikettering van twaalf veel voorkomende allergenen, de ALBA-databank en -merkenlijsten en de ‘*may contain*’ etikettering. Bij de eerste twee hulpmiddelen gaat het over allergenen die door de receptuur in het product zitten, terwijl de ‘*may contain*’-labeling de mogelijkheid van kruiscontaminatie betreft in producten waar het allergeen niet als ingrediënt aanwezig is.

De ‘*may contain*’-labeling veroorzaakt sterke beperkingen in de voedselkeuze en wordt soms toegepast op producten met minimale risico’s. Het terugdringen van defensieve ‘*may contain*’-labeling kan voor de patiënt van grote waarde zijn. Daartoe moeten de risico’s van allergenen in voedsel ingeschat worden en zijn politieke keuzes nodig over welke risico’s maatschappelijk aanvaardbaar worden geacht. Een rekenmethode daarvoor is inmiddels ontwikkeld. De nauwkeurigheid van de risicoschattingen hangt vooral af van de kennis over drempelwaarden (de kleinste hoeveelheid allergeen waarbij een allergische reactie ontstaat), het consumptiegedrag van mensen met voedselallergie en de prevalentie van allergieën voor specifieke voedselallergenen. Als voor een product maximaal toelaatbare concentraties voor allergenen zijn vastgesteld, wordt duidelijk of er een voldoende gevoelige detectiemethode beschikbaar is voor de kwaliteitscontrole in de productielijn en het toezicht en de handhaving door de overheid.

Omdat dieetfouten altijd mogelijk zijn, blijft medicatie nodig voor de behandeling van klachten: antihistaminen, corticosteroiden, bèta-mimetica, en in geval van potentieel levensbedreigende voedselallergie noodmedicatie in de vorm van een epinefrine-auto-injector. Bij deze noodmedicatie zijn goede voorlichting, instructie en begeleiding van zorgverleners en patiënten essentieel: bij de meeste fatale reacties is de noodmedicatie niet, niet goed of niet tijdig toegepast.

Voedselallergie kan op dit moment niet genezen worden, maar in dit verband worden verschillende (nieuwe) vormen van immunotherapie onderzocht.

Conclusies en aanbevelingen

7.1 Wetenschappelijke bevindingen

Een paar procent van de bevolking heeft last van voedselallergie

Er zijn weinig kwalitatief goede gegevens over de prevalentie van IgE-gemedieerde voedselallergie. Waarschijnlijk heeft 1 tot 3 procent van de jonge kinderen en 1 tot 2 procent van de volwassenen voedselallergie. Voedselallergie die op zuigelingenleeftijd ontstaat, verdwijnt vaak in de loop van de eerste vijf levensjaren.

Bij volwassenen levert secundaire voedselallergie als gevolg van kruisreactiviteit bij berkenpollenallergie waarschijnlijk een relatief groot aandeel aan de totale prevalentie. Het gaat daarbij meestal om relatief milde klachten.

Er zijn geen onderzoeksgegevens over de prevalentie van potentieel levensbedreigende voedselallergie. Uitgaande van gegevens over de verkoop van noodmedicatie zou deze patiëntgroep kunnen bestaan uit zo'n 3500 tot 4000 volwassenen en 1200 tot 1400 kinderen, ofwel zo'n 65 tot 75 per 100 000 kinderen en zo'n 25 tot 30 per 100 000 volwassenen. Naar schatting leidt voedselallergie jaarlijks tot tientallen of honderdtallen ziekenhuisopnames en één of hooguit enkele sterfgevallen. Het gaat bij deze ernstige reacties vooral – maar niet uitsluitend – om allergieën voor pinda's en noten. Bij fatale reacties is vrijwel altijd ook sprake van astma.

Gegevens laten geen duidelijke toename zien

Hoewel er suggesties zijn dat de prevalentie van primaire voedselallergie is toegenomen, is de wetenschappelijke bewijskracht daarvan gering. Voor secundaire voedselallergie lijkt het aannemelijk dat de prevalentie is gestegen, maar dit is niet onderzocht.

Gegevens om de kosten te schatten ontbreken

Om de kosten van voedselallergie op populatieniveau te kunnen schatten zijn betrouwbare schattingen nodig van de prevalentie van voedselallergie, de toepassing en de kosten van preventiestrategieën, diagnostische tests en behandelingsmethoden. Het gaat daarbij om kosten voor mensen met een voedselallergie, de levensmiddelenindustrie en de overheid. Op alle fronten schieten de beschikbare onderzoeksgegevens tekort om de kosten op zinvolle wijze te kunnen schatten.²⁵³ De commissie doet hierover dan ook geen uitspraken.

Erfelijkheid speelt een rol in het ontstaan

Verschillende factoren kunnen een rol spelen bij het ontstaan van voedselallergie. Erfelijke aanleg is zeker belangrijk: heeft iemand één ouder met een allergische ziekte, dan verdubbelt dat mogelijk het risico van koemelkallergie.

Op jonge leeftijd is de kwetsbaarheid het grootst

Bij zuigelingen kan voedselallergie mogelijk gemakkelijker ontstaan omdat de darmwand kort na de geboorte nog relatief doorlaatbaar is voor grote eiwitten en omdat het immuunsysteem nog niet rijp is. Mogelijk is roken tijdens de zwangerschap en kort na de bevalling ook een risicofactor voor het kind.

Er is geen invloed aangetoond van microbiologische factoren, nieuwe voedingsmiddelen en industriële bewerking

Het onderzoek naar de zogenoemde 'hygiënehypothese' richt zich op andere allergische ziekten dan voedselallergie. Daaruit komt onvoldoende bewijs naar voren dat blootstelling aan microbiologische factoren invloed heeft op het ontstaan van voedselallergie. De globalisering van de voedingsmiddelenmarkt zorgt voor blootstelling aan nieuwe voedselallergenen die kan leiden tot nieuwe vor-

men van voedselallergie, maar zal naar verwachting weinig invloed hebben op de totale prevalentie van voedselallergie. De toegenomen industriële bewerking van voedsel heeft waarschijnlijk geen invloed op de prevalentie van voedselallergie.

Er is nog maar weinig bekend over effectieve preventie

Het beschikbare onderzoek naar de mogelijk preventieve werking tegen voedselallergie van borstvoeding, gehydrolyseerde kunstvoeding en uitstel van bijvoeding tot de leeftijd van zes maanden, heeft geringe bewijskracht. Enkele studies wijzen op preventieve effecten op voedselallergie in het eerste levensjaar bij zuigelingen die één of meer gezinsleden hebben met een allergische ziekte. In de meeste studies is echter geen effect gevonden. Als er effecten zijn, dan zijn deze waarschijnlijk van voorbijgaande aard. Effecten in ongunstige richting op voedselallergie zijn bij deze preventieve maatregelen echter niet gerapporteerd. Voor de preventiemaatregelen die nu worden gehanteerd op de Nederlandse consultatiebureaus betekent dit, dat ze veilig zijn, maar dat de aanwijzingen voor de effectiviteit ten aanzien van de preventie van voedselallergie slechts geringe bewijskracht hebben.

De enige studie naar de consumptie van probiotische bacteriën kort na de geboorte wijst niet in de richting van een preventief effect op voedselallergie. Of consumptie van n-3 vetzuren en prebiotische koolhydraten op zuigelingenleeftijd beschermt tegen het ontstaan van voedselallergie is niet onderzocht.

Bepaalde inhalatieallergieën kunnen via kruisreactiviteit tot voedselallergieën leiden. Het is denkbaar dat vroege immunotherapie voor deze inhalatieallergieën preventief zou kunnen werken tegen die secundaire voedselallergieën, maar het wetenschappelijk bewijs daarvoor is onvoldoende.

De diagnose wordt lang niet altijd correct gesteld

Sommige mensen zijn niet op de hoogte van het feit dat ze een IgE-gemedieerde voedselallergie hebben, andere mensen denken juist dat ze een voedselallergie hebben terwijl hun klachten in werkelijkheid niet door voedselallergie worden veroorzaakt. Dat heeft nadelige gevolgen voor de gezondheid van de betrokkenen.

Mensen die wel een IgE-gemedieerde voedselallergie hebben maar deze niet herkennen, roepen bij klachten geen hulp van een arts in. Ook is het mogelijk dat de patiënt wel met klachten bij een arts komt, maar dat deze het voedselallergeen niet weet te identificeren. Het lijkt plausibel dat onderrapportage en onderdiag-

nostiek vooral optreedt bij voedselallergieën met relatief milde klachten. De omvang van deze groep is onbekend.

Dan is er de omvangrijke groep die al dan niet terecht meent een voedselallergie te hebben; schattingen lopen uiteen van 5 tot 20% (een tot drie miljoen Nederlanders). Onderzoek maakt duidelijk dat maar een deel van hen inderdaad aan een voedselallergie zal lijden. Een ander deel heeft een voedselintolerantie; zij gebruiken dus de verkeerde term. Het resterende en grootste deel zou bij objectieve meting niet overgevoelig blijken voor voedselbestanddelen. Er is dan sprake van een vermeende voedselallergie.

Dat onbegrepen ziekteverschijnselen aan een voedingsmiddel toegeschreven worden is niet zo vreemd: omdat we dagelijks erg veel voedingsmiddelen eten is de kans groot dat de consumptie bij toeval één of zelfs meerdere malen samenvalt met bepaalde ziekteverschijnselen. De perceptie van samenhang kan versterkt worden als met onbewezen methoden een diagnose wordt gesteld, en geaccepteerde methoden niet of niet adequaat worden toegepast. Dat is nadelig voor de mensen die dit betreft. Vermeende voedselovergevoeligheid kan namelijk nodeloze zorgen en sociale beperkingen veroorzaken. Ook kan een eenzijdig voedingspatroon ontstaan, met soms ernstige gevolgen.

Alleen een dubbelblinde test geeft uitsluitel

Het belang van een objectieve diagnose is dus groot. Diagnostiek van voedselallergie gebeurt in verschillende stappen. Na de anamnese wordt sensibilisatie (de aanwezigheid van IgE antistoffen) aangetoond met behulp van een huidpriktest of bloedonderzoek. Slechts een deel van de gesensibiliseerde mensen krijgt een voedselallergie (dat wil zeggen: klachten). Met de dubbelblinde placebogecontroleerde orale provocatietest, in dit advies ook wel kort aangeduid als ‘dubbelblinde test’, wordt nagegaan of mensen na blootstelling klachten ontwikkelen. Alleen met deze test kan voedselallergie definitief worden gesteld. De test speelt daarom een cruciale rol bij de diagnose van voedselallergie. Bij zuigelingen met milde klachten wordt vaak op koemelkallergie getest via open provocatie thuis of op het consultatiebureau. Open provocatie kan leiden tot een foutpositieve testuitslag. Informatie over de ernst van de symptomen komt vooral uit het anamnestisch gesprek, maar kan ook worden verkregen met de dubbelblinde test.

Bloedtests worden momenteel verbeterd door ze niet te baseren op voedselextracten, maar op gezuiverde allergenen of zelfs op delen van allergenen. Op die manier kan ook onderscheid worden gemaakt tussen primaire voedselallergie en secundaire voedselallergie ten gevolge van bijvoorbeeld berkenpollen. Dat is van

belang, omdat mogelijke toekomstige reacties in de regel alleen bij primaire voedselallergie ernstig zijn.

Dubbelblinde tests op koemelkallergie worden in diverse grotere ziekenhuizen gedaan. Dubbelblinde tests op andere voedselallergieën worden alleen in enkele academische ziekenhuizen gedaan.

Als gevolg van organisatorische en financiële knelpunten wordt de dubbelblinde test onvoldoende toegepast. Er zijn wachtlijsten.

Vermijding van de consumptie van allergenen is cruciaal

Mensen met een voedselallergie moeten ervoor zorgen dat ze het betreffende voedselallergeen niet binnen krijgen. Dat is de enige manier om klachten te voorkomen. Vanwege de toegenomen industriële bereiding van voedsel en de vergrote diversiteit van het productaanbod zijn allergenen in steeds meer voedingsmiddelen verwerkt. Bovendien wordt op een toenemend aantal voedingsmiddelen waarin allergenen niet als ingrediënt aanwezig zijn, aangegeven dat zij met allergenen gecontamineerd zouden kunnen zijn (de zogenoemde ‘*may contain*’ labeling) door formuleringen als “kan sporen van pinda bevatten” of “gemaakt in een bedrijf waar ook pinda’s verwerkt worden”. Daardoor kan de patiënt met voedselallergie een groot aantal voedingsmiddelen niet eten en is het moeilijk en belastend om allergenen effectief te vermijden.

Daarvoor is goede productinformatie nodig

Patiënten moeten leren hoe zij het allergeen adequaat kunnen vermijden en onbedoelde consumptie van het allergeen kunnen voorkomen, zonder dat de voeding door de vermijding van het allergeen onvolwaardig of eentonig wordt. Bij een aangetoonde voedselallergie krijgt de patiënt daarom bij voorkeur begeleiding van een diëtist. Hulpmiddelen bij de vermijding van consumptie van allergenen zijn de verplichte vermelding van bepaalde allergene ingrediënten op het etiket van voedingsmiddelen, de informatie uit de databank ALBA en de ‘*may contain*’-labeling. Defensieve ‘*may contain*’-labeling leidt echter tot onnodige beperking van de voedselkeuze en daarmee tot een groter risico dat deficiënties van voedingsstoffen ontstaan. Bovendien kan defensieve ‘*may contain*’-labeling ertoe leiden dat mensen dit type informatie op het etiket niet meer serieus nemen.

Bij dieetfouten is medicatie in te zetten

Er blijft altijd een risico van dieetfouten. Voor patiënten met potentieel levensbedreigende allergische reacties is het van belang altijd noodmedicatie bij zich te dragen in de vorm van een epinefrine-auto-injector. In de praktijk blijkt de helft van deze patiënten de noodmedicatie niet altijd bij zich te hebben. Goede voorlichting van zorgverleners en patiënten, en goede instructie en begeleiding van patiënten zijn daarom essentieel.

Bij milde reacties kunnen antihistaminica de symptomen verminderen. Bij uitgebreide, maar niet levensbedreigende reacties worden antihistaminica eventueel gecombineerd met corticosteroiden.

Immunotherapie moet zijn waarde nog bewijzen

De waarde en veiligheid van immunotherapie met berkenpollen voor de kruisreactieve voedselallergie zijn niet geheel duidelijk. Immunotherapie met voedselallergenen leidt tot sterke bijwerkingen. Er is onderzoek gaande naar allergeenspecifieke immunotherapie met preparaten die hypoallergeen zijn gemaakt en die daardoor veiliger zijn. Een nieuwe behandelmethode is de anti-IgE-therapie. Deze is nog niet in gebruik voor voedselallergie, maar zou de ernst van klachten bij relatief lage blootstellingen kunnen verminderen. Deze therapie is echter erg duur en moet levenslang worden volgehouden.

7.2 Aanbevelingen

Preventiemaatregelen die nu gehanteerd worden op de consultatiebureaus voortzetten

Borstvoeding is om veel redenen goed voor baby's. De meeste daarvan blijven in dit advies buiten beschouwing. In dit advies is nagegaan hoe sterk de aanwijzingen zijn dat borstvoeding preventief werkt tegen voedselallergie. Voor zuigelingen uit gezinnen zonder allergische ziekten zijn daar geen aanwijzingen voor; voor baby's met één of meer gezinsleden met een allergische aandoening in enkele studies wel. De onderzoeksresultaten die ten grondslag liggen aan de preventieve adviezen die nu gehanteerd worden op de consultatiebureaus* hebben

* De consultatiebureau's hanteren de preventieve maatregelen uit de Landelijke Standaard Voedselallergie bij Zuigelingen.⁴⁹ Deze zijn gericht op baby's die één of meer gezinsleden met een allergische ziekte hebben. Voor deze risicogroep luidt het advies: ten minste vier en bij voorkeur zes maanden volledige borstvoeding, of anders kunstvoeding met partieel gehydrolyseerd eiwit, en geleidelijke introductie van bijvoeding vanaf de zesde levensmaand.¹⁵⁵

slechts geringe bewijskracht. Zij geven echter geen aanleiding om van deze adviezen af te stappen. Met het oog op koemelkallergie zijn deze aanbevelingen veilig. Dit alles overwegende bepleit de commissie om deze preventiemaatregelen voort te zetten tot er betere vormen van preventie beschikbaar zijn.

Eenvoudige test ontwikkelen voor de diagnostiek van koemelkallergie bij zuigelingen

Specifiek voor de diagnostiek van koemelkallergie bij zuigelingen acht de commissie het haalbaar en - vanwege de relatief hoge prevalentie van deze specifieke vorm van voedselallergie – ook gewenst om een eenvoudige dubbelblinde test te ontwikkelen die in geval van milde klachten op het consultatiebureau kan worden uitgevoerd. De consultatiebureaus testen nu met een open provocatie; daarbij zijn foutpositieve testuitslagen mogelijk. Vervanging van de open test door de dubbelblinde test heeft organisatorische en mogelijk financiële consequenties. De winst is dat minder baby's in het medische circuit terechtkomen, doorgestuurd worden naar de tweedelijnsgezondheidszorg, onnodig als 'ziek' worden gezien en onnodig een aangepaste voeding gebruiken. Een pilotfase zou vooraf moeten gaan aan de invoer van deze test.

Dubbelblinde test effectiever inzetten

De dubbelblinde test vormt een cruciaal onderdeel bij de diagnosestelling, maar wordt onvoldoende toegepast. De commissie beveelt aan dat wordt nagegaan welke organisatorische en financiële randvoorwaarden voor deze test verbeterd kunnen worden. De commissie meent dat de test ten minste overwogen moet worden onder de volgende omstandigheden:

- als vermijding van het verdachte allergeen ingrijpende invloed heeft op de voedselkeuze (bijvoorbeeld bij pinda, hazelnoot, koemelk, tarwe en kip-penei)
- als van het verdachte allergeen bekend is dat de huidpriktest en het bloedonderzoek geen betrouwbare (foutnegatieve) resultaten opleveren (bijvoorbeeld bij sesam en walnoot)
- als het op basis van het anamnestic gesprek niet mogelijk is om te achterhalen welk allergeen de klachten heeft veroorzaakt
- als de arts overweegt een epinefrine-auto-injector voor te schrijven aan een gesensibiliseerde patiënt met uitsluitend mildere klachten in de anamnese

- als het anamnestic gesprek en de huidpriktest of bloedonderzoek geen aanwijzingen heeft opgeleverd dat er sprake zou zijn van voedselallergie, maar de zorgverlener of (ouders van de) patiënt twijfels hebben over de juistheid van de diagnose.

Multidisciplinaire richtlijnen ontwikkelen

De commissie beveelt aan om een multidisciplinaire richtlijn voor de diagnostiek van voedselallergie te maken, waarbij onder meer de methodologie van en de indicaties voor het doen van een dubbelblinde test gespecificeerd worden. Daarnaast is een multidisciplinaire richtlijn over het juiste voorschrijfgedrag van de epinefrine-auto-injector gewenst.

Voorlichting aan hulpverleners verbeteren

Verder is het wenselijk om hulpverleners in de eerstelijnsgezondheidszorg (huisartsen, consultatiebureauartsen en diëtisten) beter voor te lichten over symptomen en diagnostiek van voedselallergie en over het juiste voorschrijfgedrag van de epinefrine-auto-injector.

Gebruik van onbetrouwbare tests ontmoedigen

De commissie beveelt aan om de toepassing terug te dringen van diagnostische tests waarvan het nut wetenschappelijk niet is aangetoond, zoals bepalingen van IgG, kinesiologie, electrodermale tests en cytotoxische tests.

Als voorgaande aanbevelingen betreffende de diagnostiek worden opgevolgd, zal het percentage mensen met een vermeende voedselovergevoeligheid dalen.

Informatievoorziening aan de consument verbeteren

Voor de consument met een voedselallergie zijn er drie bronnen van informatie over de (mogelijke) aanwezigheid van allergenen in voedingsmiddelen: de verplichte vermelding op het etiket van allergene ingrediënten, de informatie over allergene ingrediënten uit de ALBA databank en de ‘*may contain*’-labeling die de mogelijkheid van kruiscontaminatie betreft. Het verdient aanbeveling om (periodiek) na te gaan voor welke allergenen opname in de ALBA databank wenselijk is.

Het gebruik van voorgaande informatie tijdens het winkelen is tijdrovend, belastend en foutgevoelig. Door gebruik van moderne communicatietechnologie zou dit in de toekomst gemakkelijker kunnen worden. Zo is denkbaar dat de patiënt in de toekomst tijdens het winkelen *on line* alle benodigde actuele informatie krijgt over allergene ingrediënten en de mogelijkheid van kruiscontaminatie. De kwaliteit van leven van de patiënt met een voedselallergie zou dan sterk verbeteren.

Verder is het van groot belang om ‘*may contain*’-labeling terug te dringen en alleen toe te passen als de risico’s van het product te groot worden geacht. Defensieve ‘*may contain*’-labeling kan een onnodige keuzebeperking voor de patiënt opleveren en devalueert de informatie op etiketten.

Om dat te bereiken zijn allereerst besluiten nodig over de gewenste mate van bescherming van de bevolking (aanvaarde restrisico’s). De commissie adviseert dat deze keuze gemaakt wordt door de overheid in samenspraak met patiëntenorganisaties, bedrijven, wetenschappers, artsen en diëtisten. Totale veiligheid is niet realistisch. Op basis van die besluiten kunnen strategieën voor risicomanagement worden vastgesteld en – als de daarvoor benodigde informatie beschikbaar is – maximaal toelaatbare concentraties allergenen in levensmiddelen worden afgeleid. Als een bedrijf in staat is te garanderen dat deze maximaal toelaatbare concentratie voor een bepaald product niet wordt overschreden, kan de ‘-labeling op dat product achterwege blijven.

Onderzoek stimuleren

Juist omdat daar nog zo weinig over bekend is, is er onderzoek nodig naar meer effectieve preventiemaatregelen en onderzoek naar maatregelen die passief of actief tolerantie voor voedsel in het eerste levensjaar induceren of bevorderen.

Sensibilisatie voor voedselallergenen kan eenvoudig worden vastgesteld, maar er is geen eenvoudige test om vast te stellen of iemand echt allergisch is. In vitro diagnostiek waarmee goed voorspeld kan worden of allergische reacties zullen optreden, hoe ernstig deze reacties kunnen zijn en bij welke blootstelling deze zullen optreden, kan aanzienlijk sneller en goedkoper zijn dan de methoden die nu voor handen zijn. De commissie beveelt aan om onderzoek naar dergelijke methoden te steunen.

Ook onderzoek naar nieuwe vormen van immunomodulerende therapie is van groot belang. Hierbij denkt de commissie vooral aan de ontwikkeling van aller-

geenspecifieke immunotherapie met hypoallergene preparaten. Als een patiënt minder allergische klachten krijgt bij blootstelling aan een allergeen, zou dat de voedselkeuze verruimen, angst verminderen en het gebruik van medicijnen terugdringen.

Om de ‘-labeling te kunnen terugdringen, zijn allereerst keuzes nodig over het gewenste beschermingsniveau (aanvaarde restricties). Op basis van die beslissing wordt duidelijk of, en zo ja, welk onderzoek nodig is om de risico's van contaminatie voldoende nauwkeurig in te kunnen schatten. De nauwkeurigheid van de risicoschattingen blijkt het sterkst te worden beïnvloed door de kwaliteit van de gegevens over:

- Het vóórkomen van voedselallergie
- Blootstellingsniveaus waarbij allergische reacties optreden
- Het consumptiegedrag van mensen met voedselallergie

Als maximaal toelaatbare concentraties allergenen voor voedingsmiddelen zijn vastgesteld, wordt duidelijk of de beschikbare analysemethoden ter controle door bedrijven en overheid voldoen, of dat analysemethodes met grotere gevoeligheid moeten worden ontwikkeld.

Hoewel de wetenschappelijke kennis over het vóórkomen van voedselallergie erg beperkt is, worden binnen enkele jaren nieuwe resultaten verwacht van een kwalitatief goede Europese studie op dit gebied waarin ook Nederlandse gegevens worden verzameld. De commissie meent daarom dat ander onderzoek naar het vóórkomen van voedselallergie op dit moment geen hoge prioriteit hoeft te krijgen.

Literatuur

- 1 Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T e.a. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 56(9): 813-824.
 - 2 Gerth van Wijk R, van Cauwenberge PB, Johansson SG. [Revised terminology for allergies and related conditions]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2002; 146(48): 2289-2293.
 - 3 Johansson SG, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF e.a. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(5): 832-836.
 - 4 Young E, Stoneham MD, Petruckevitch A, Barton J, Rona R. A population study of food intolerance. *Lancet* 1994; 343(8906): 1127-1130.
 - 5 Niestijl Jansen JJ, Kardinaal AF, Huijbers G, Vlieg-Boerstra BJ, Martens BP, Ockhuizen T. Prevalence of food allergy and intolerance in the adult Dutch population. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93(2): 446-456.
 - 6 Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics* 1987; 79(5): 683-688.
 - 7 European Food Safety Authority. Opinion of the Scientific Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies on a request from the Commission relating to the evaluation of allergenic foods for labelling purposes. 19-2-2004. EFSA journal consulted: 16-10-2006.
 - 8 Europrevall-project. Europrevall information: news, documents, events, links. Europrevall. <http://www.europrevall.org/> consulted: 16-10-2006.
 - 9 Loveren Hv. Food, novel foods, and allergenicity. Bilthoven: RIVM; 2002: 640400001/2002.
-

- 10 Scientific Committee for Food. Adverse reactions to food and food ingredients. [37th series], 1-40. 1997. Luxembourg European Commission.
- 11 Vijver LPLvd, Houben GF, Koppelman SJ, Heeres H, Lucas Luijckx N, Dusseldorp Mv. Allergieproblematiek: achtergrondinformatie, beschikbare maatregelen ter bescherming van personen met voedselovergevoeligheid en advies ten aanzien van een mogelijk beleid voor handhaving. Zeist: TNO Kwaliteit van Leven afdeling Voeding; 2005: **V5715**.
- 12 Host A, Jacobsen HP, Halken S, Holmenlund D. The natural history of cow's milk protein allergy/intolerance. *Eur J Clin Nutr* 1995; 49 Suppl 1: S13-S18.
- 13 Host A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89(6 Suppl 1): 33-37.
- 14 Host A, Halken S, Jacobsen HP, Christensen AE, Herskind AM, Plesner K. Clinical course of cow's milk protein allergy/intolerance and atopic diseases in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13 Suppl 15: 23-28.
- 15 Oranje AP, Wolkerstorfer A, de Waard-van der Spek FB. Natural course of cow's milk allergy in childhood atopic eczema/dermatitis syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89(6 Suppl 1): 52-55.
- 16 Wood RA. The natural history of food allergy. *Pediatrics* 2003; 111(6 Pt 3): 1631-1637.
- 17 FAO. Report of the FAO Technical Consultation of Food Allergies. Rome, Italy: 1995.
- 18 Cordle CT. Soy protein allergy: incidence and relative severity. *J Nutr* 2004; 134(5): 1213S-1219S.
- 19 Neugut AI, Ghatak AT, Miller RL. Anaphylaxis in the United States: an investigation into its epidemiology. *Arch Intern Med* 2001; 161(1): 15-21.
- 20 Pumphrey RS, Stanworth SJ. The clinical spectrum of anaphylaxis in north-west England. *Clin Exp Allergy* 1996; 26(12): 1364-1370.
- 21 Gupta R, Sheikh A, Strachan D, Anderson HR. Increasing hospital admissions for systemic allergic disorders in England: analysis of national admissions data. *BMJ* 2003; 327(7424): 1142-1143.
- 22 Kemp SF, Lockey RF, Wolf BL, Lieberman P. Anaphylaxis. A review of 266 cases. *Arch Intern Med* 1995; 155(16): 1749-1754.
- 23 Sorensen HT, Nielsen B, Ostergaard NJ. Anaphylactic shock occurring outside hospitals. *Allergy* 1989; 44(4): 288-290.
- 24 Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(1): 191-193.
- 25 Yocum MW, Butterfield JH, Klein JS, Volcheck GW, Schroeder DR, Silverstein MD. Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: A population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(2 Pt 1): 452-456.
- 26 Colver AF, Nevantaus H, Macdougall CF, Cant AJ. Severe food-allergic reactions in children across the UK and Ireland, 1998-2000. *Acta Paediatr* 2005; 94(6): 689-695.
- 27 Nowak D, Heinrich J, Jorres R, Wassmer G, Berger J, Beck E e.a. Prevalence of respiratory symptoms, bronchial hyperresponsiveness and atopy among adults: west and east Germany. *Eur Respir J* 1996; 9(12): 2541-2552.
-

- 28 Wuthrich B, Schindler C, Leuenberger P, Ackermann-Lieblich U. Prevalence of atopy and pollinosis in the adult population of Switzerland (SAPALDIA study). Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 106(2): 149-156.
- 29 Ebner C, Birkner T, Valenta R, Rumpold H, Breitenbach M, Scheiner O e.a. Common epitopes of birch pollen and apples--studies by western and northern blot. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88(4): 588-594.
- 30 Ricci G, Righetti F, Menna G, Bellini F, Miniaci A, Masi M. Relationship between Bet v 1 and Bet v 2 specific IgE and food allergy in children with grass pollen respiratory allergy. *Mol Immunol* 2005; 42(10): 1251-1257.
- 31 Heederik D, Meijer E, Doekes G. Beroepsgebonden allergische luchtwegaandoeningen. Literatuurstudie in opdracht van het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid; 1999.
- 32 Gezondheidsraad. De toekomst van het Rijksvaccinatieprogramma voor alle leeftijden. 2007: GR2007/02.
- 33 Blanco C, Carrillo T, Castillo R, Quiralte J, Cuevas M. Latex allergy: clinical features and cross-reactivity with fruits. *Ann Allergy* 1994; 73(4): 309-314.
- 34 de Groot H, de Jong NW, Duijster E, Gerth vW, Vermeulen A, van Toorenenbergen AW e.a. Prevalence of natural rubber latex allergy (type I and type IV) in laboratory workers in The Netherlands. *Contact Dermatitis* 1998; 38(3): 159-163.
- 35 Bijl AM, de Jong NW, Mulder PG, Gerth vW, de Groot H. [Prevalence of IgE-mediated allergy to natural rubber latex in operation room personnel of Rotterdam]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999; 143(35): 1780-1784.
- 36 Weeterings JA, Heederik D, Doekes G, Tjoe Nij E. Prevalentie van latexallergie bij personeel van drie Nederlandse ziekenhuizen. *Tijdschrift voor toegepaste Arboretenschap* 2005; 18(3): 53-57.
- 37 Grundy J, Matthews S, Bateman B, Dean T, Arshad SH. Rising prevalence of allergy to peanut in children: Data from 2 sequential cohorts. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(5): 784-789.
- 38 Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Prevalence of peanut and tree nut allergy in the United States determined by means of a random digit dial telephone survey: a 5-year follow-up study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(6): 1203-1207.
- 39 Holgate ST, Broide D. New targets for allergic rhinitis--a disease of civilization. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2(11): 902-914.
- 40 Law M, Morris JK, Wald N, Luczynska C, Burney P. Changes in atopy over a quarter of a century, based on cross sectional data at three time periods. *BMJ* 2005; 330(7501): 1187-1188.
- 41 Ebo DG, Stevens WJ. IGE-mediated natural rubber latex allergy: an update. *Acta Clin Belg* 2002; 57(2): 58-70.
- 42 Weissman DN, Lewis DM. Allergic and latex-specific sensitization: route, frequency, and amount of exposure that are required to initiate IgE production. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(2 Suppl): S57-S63.
-

- 43 Allmers H, Schmengler J, John SM. Decreasing incidence of occupational contact urticaria caused by natural rubber latex allergy in German health care workers. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(2): 347-351.
- 44 Saary MJ, Kanani A, Alghadeer H, Holness DL, Tarlo SM. Changes in rates of natural rubber latex sensitivity among dental school students and staff members after changes in latex gloves. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(1): 131-135.
- 45 Tarlo SM, Easty A, Eubanks K, Parsons CR, Min F, Juvet S e.a. Outcomes of a natural rubber latex control program in an Ontario teaching hospital. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(4): 628-633.
- 46 Hourihane JO, Roberts SA, Warner JO. Resolution of peanut allergy: case-control study. *BMJ* 1998; 316(7140): 1271-1275.
- 47 Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(5): 805-819.
- 48 Fernandez-Rivas M, Bolhaar S, Gonzalez-Mancebo E, Asero R, van Leeuwen A, Bohle B e.a. Apple allergy across Europe: how allergen sensitization profiles determine the clinical expression of allergies to plant foods. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118(2): 481-488.
- 49 Kneepkens CMF, van Drongelen KI, Aarsen C. Landelijke standaard voedselallergie bij zuigelingen. Den Haag: Voedingscentrum; 2005.
- 50 Murray CJ. Quantifying the burden of disease: the technical basis for disability-adjusted life years. *Bull World Health Organ* 1994; 72(3): 429-445.
- 51 Murray CJ, Lopez AD, Jamison DT. The global burden of disease in 1990: summary results, sensitivity analysis and future directions. *Bull World Health Organ* 1994; 72(3): 495-509.
- 52 Kreijl CFv, Knaap AGAC. Ons eten gemeten. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2004: 270555007.
- 53 Bonsel GJ, Janssen MF, Birnie E. Mild Diseases & Ailments Study (MiDAS). Ziektelast-bepaling van 27 vermoedelijk 'lichte' ziekten ten behoeve van rationele beperking van het geneesmiddelenpakket. Amsterdam: Academisch Medisch Centrum, afdeling Sociale Geneeskunde; 2003.
- 54 Sarafino EP. Connections among parent and child atopic illnesses. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11(2): 80-86.
- 55 Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Jarvenpaa AL, Kuitunen P, Lope L, Renlund M e.a. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: A prospective study of 6209 infants. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(2 Pt 1): 457-461.
- 56 Edfors-Lubs ML. Allergy in 7000 twin pairs. *Acta Allergol* 1971; 26(4): 249-285.
- 57 Mayer L. Mucosal immunity. *Pediatrics* 2003; 111(6 Pt 3): 1595-1600.
- 58 van Elburg RM, Fetter WP, Bunkers CM, Heymans HS. Intestinal permeability in relation to birth weight and gestational and postnatal age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003; 88(1): F52-F55.
- 59 Kuitunen M, Savilahti E. Mucosal IgA, mucosal cow's milk antibodies, serum cow's milk antibodies and gastrointestinal permeability in infants. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6(1): 30-35.
- 60 Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; 299(6710): 1259-1260.
-

- 61 Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax* 2000; 55 Suppl 1: S2-10.
- 62 Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME. Hope for the hygiene hypothesis: when the dirt hits the fan. *J Asthma* 2005; 42(4): 225-247.
- 63 Guarner F, Bourdet-Sicard R, Brandtzaeg P, Gill HS, McGuirk P, van Eden W e.a. Mechanisms of disease: the hygiene hypothesis revisited. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006; 3(5): 275-284.
- 64 Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997; 275(5296): 77-79.
- 65 Obihara CC, Kimpen JL, Gie RP, Lill SW, Hoekstra MO, Marais BJ e.a. Mycobacterium tuberculosis infection may protect against allergy in a tuberculosis endemic area. *Clin Exp Allergy* 2006; 36(1): 70-76.
- 66 von Hertzen L, Klaukka T, Mattila H, Haahtela T. Mycobacterium tuberculosis infection and the subsequent development of asthma and allergic conditions. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(6): 1211-1214.
- 67 Holt PG. Infections and the development of allergy. *Toxicol Lett* 1996; 86(2-3): 205-210.
- 68 Rook GA, Brunet LR. Microbes, immunoregulation, and the gut. *Gut* 2005; 54(3): 317-320.
- 69 Rook GA, Adams V, Hunt J, Palmer R, Martinelli R, Brunet LR. Mycobacteria and other environmental organisms as immunomodulators for immunoregulatory disorders. *Springer Semin Immunopathol* 2004; 25(3-4): 237-255.
- 70 Bjorksten B, Sepp E, Julge K, Voor T, Mikelsaar M. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(4): 516-520.
- 71 Kendler M, Uter W, Rueffer A, Shimshoni R, Jecht E. Comparison of fecal microflora in children with atopic eczema/dermatitis syndrome according to IgE sensitization to food. *Pediatr Allergy Immunol* 2006; 17(2): 141-147.
- 72 Yazdanbakhsh M, Kremsner PG, Van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science* 2002; 296(5567): 490-494.
- 73 van den Biggelaar AH, Rodrigues LC, Van Ree R, van der Zee JS, Hoeksma-Kruize YC, Souverijn JH e.a. Long-term treatment of intestinal helminths increases mite skin-test reactivity in Gabonese schoolchildren. *J Infect Dis* 2004; 189(5): 892-900.
- 74 Cooper PJ, Chico ME, Vaca MG, Moncayo AL, Bland JM, Mafla E e.a. Effect of albendazole treatments on the prevalence of atopy in children living in communities endemic for geohelminth parasites: a cluster-randomised trial. *Lancet* 2006; 367(9522): 1598-1603.
- 75 Lau S, Matricardi PM. Worms, asthma, and the hygiene hypothesis. *Lancet* 2006; 367(9522): 1556-1558.
- 76 Aalberse RC, Kleine B, I, Stapel SO, Van Ree R. Structural aspects of cross-reactivity and its relation to antibody affinity. *Allergy* 2001; 56 Suppl 67: 27-29.
- 77 Aalberse RC. Structural biology of allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106(2): 228-238.
- 78 Aalberse RC, Akkerdaas J, Van Ree R. Cross-reactivity of IgE antibodies to allergens. *Allergy* 2001; 56(6): 478-490.
-

- 79 Ree Rv. Clinical importance of cross-reactivity in food allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4(3): 235-240.
- 80 Bohle B, Radakovics A, Jahn-Schmid B, Hoffmann-Sommergruber K, Fischer GF, Ebner C. Bet v 1, the major birch pollen allergen, initiates sensitization to Api g 1, the major allergen in celery: evidence at the T cell level. *Eur J Immunol* 2003; 33(12): 3303-3310.
- 81 Fritsch R, Bohle B, Vollmann U, Wiedermann U, Jahn-Schmid B, Krebitz M e.a. Bet v 1, the major birch pollen allergen, and Mal d 1, the major apple allergen, cross-react at the level of allergen-specific T helper cells. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 102(4 Pt 1): 679-686.
- 82 Ree Rv. The oral allergy syndrome. In: Amin S, Lahti A, Maibach HI, editors. *Contact urticaria syndrome*. Boca Raton: CRC Press; 1997: 289-299.
- 83 Wensing M, Akkerdaas JH, van Leeuwen WA, Stapel SO, Bruijnzeel-Koomen CA, Aalberse RC e.a. IgE to Bet v 1 and profilin: cross-reactivity patterns and clinical relevance. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(3): 435-442.
- 84 Ree Rv, Fernandez-Rivas M, Cuevas M, van Wijngaarden M, Aalberse RC. Pollen-related allergy to peach and apple: an important role for profilin. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95(3): 726-734.
- 85 Rodriguez-Perez R, Fernandez-Rivas M, Gonzalez-Mancebo E, Sanchez-Monge R, Diaz-Perales A, Salcedo G. Peach profilin: cloning, heterologous expression and cross-reactivity with Bet v 2. *Allergy* 2003; 58(7): 635-640.
- 86 Ebo DG, Bridts CH, Hagendorens MM, De Clerck LS, Stevens WJ. The prevalence and diagnostic value of specific IgE antibodies to inhalant, animal and plant food, and ficus allergens in patients with natural rubber latex allergy. *Acta Clin Belg* 2003; 58(3): 183-189.
- 87 Sicherer SH. Clinical implications of cross-reactive food allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(6): 881-890.
- 88 Leung PS, Chow WK, Duffey S, Kwan HS, Gershwin ME, Chu KH. IgE reactivity against a cross-reactive allergen in crustacea and mollusca: evidence for tropomyosin as the common allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98(5 Pt 1): 954-961.
- 89 Eigenmann PA, Burks AW, Bannon GA, Sampson HA. Identification of unique peanut and soy allergens in sera adsorbed with cross-reacting antibodies. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98(5 Pt 1): 969-978.
- 90 Teuber SS, Comstock SS, Sathe SK, Roux KH. Tree nut allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2003; 3(1): 54-61.
- 91 Arruda LK, Sole D, Baena-Cagnani CE, Naspitz CK. Risk factors for asthma and atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5(2): 153-159.
- 92 Carlsen KH, Lodrup Carlsen KC. Parental smoking and childhood asthma: clinical implications. *Treat Respir Med* 2005; 4(5): 337-346.
- 93 Gezondheidsraad. Volksgezondheidsschade door passief roken. 2003: GR2003/21.
- 94 Gilliland FD, Li YF, Peters JM. Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(2): 429-436.
-

- 95 Jaakkola JJ, Gissler M. Maternal smoking in pregnancy, fetal development, and childhood asthma. *Am J Public Health* 2004; 94(1): 136-140.
- 96 Lannero E, Wickman M, Pershagen G, Nordvall L. Maternal smoking during pregnancy increases the risk of recurrent wheezing during the first years of life (BAMSE). *Respir Res* 2006; 7: 3.
- 97 Lodrup Carlsen KC, Carlsen KH. Effects of maternal and early tobacco exposure on the development of asthma and airway hyperreactivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001; 1(2): 139-143.
- 98 Kulig M, Luck W, Lau S, Niggemann B, Bergmann R, Klettke U e.a. Effect of pre- and postnatal tobacco smoke exposure on specific sensitization to food and inhalant allergens during the first 3 years of life. Multicenter Allergy Study Group, Germany. *Allergy* 1999; 54(3): 220-228.
- 99 Hamer R. persoonlijke mededeling. 26-11-2004.
- 100 Lucas JS, Grimshaw KE, Collins K, Warner JO, Hourihane JO. Kiwi fruit is a significant allergen and is associated with differing patterns of reactivity in children and adults. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(7): 1115-1121.
- 101 Nordlee JA, Taylor SL, Townsend JA, Thomas LA, Bush RK. Identification of a Brazil-nut allergen in transgenic soybeans. *N Engl J Med* 1996; 334(11): 688-692.
- 102 König A, Cockburn A, Crevel RW, Debruyne E, Grafstroem R, Hammerling U e.a. Assessment of the safety of foods derived from genetically modified (GM) crops. *Food Chem Toxicol* 2004; 42(7): 1047-1088.
- 103 Tada Y, Nakase M, Adachi T, Nakamura R, Shimada H, Takahashi M e.a. Reduction of 14-16 kDa allergenic proteins in transgenic rice plants by antisense gene. *FEBS Lett* 1996; 391(3): 341-345.
- 104 Herman EM, Helm RM, Jung R, Kinney AJ. Genetic modification removes an immunodominant allergen from soybean. *Plant Physiol* 2003; 132(1): 36-43.
- 105 Gilissen LJ, Bolhaar ST, Matos CI, Rouwendal GJ, Boone MJ, Krens FA e.a. Silencing the major apple allergen Mal d 1 by using the RNA interference approach. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115(2): 364-369.
- 106 Halken S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15 Suppl 16: 4-32.
- 107 Muraro A, Dreborg S, Halken S, Host A, Niggemann B, Aalberse R e.a. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Part I: immunologic background and criteria for hypoallergenicity. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15(2): 103-111.
- 108 Osborn D, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3. Art. No. CD003664): 1-91.
- 109 Spiekermann GM, Walker WA. Oral tolerance and its role in clinical disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001; 32(3): 237-255.
- 110 Strobel S, Mowat AM. Oral tolerance and allergic responses to food proteins. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6(3): 207-213.
- 111 Strobel S, Mowat AM. Immune responses to dietary antigens: oral tolerance. *Immunol Today* 1998; 19(4): 173-181.
-

- 112 Vance GH, Lewis SA, Grimshaw KE, Wood PJ, Briggs RA, Thornton CA e.a. Exposure of the fetus
and infant to hens' egg ovalbumin via the placenta and breast milk in relation to maternal intake of
dietary egg. *Clin Exp Allergy* 2005; 35(10): 1318-1326.
- 113 Vance GH, Grimshaw KE, Briggs R, Lewis SA, Mullee MA, Thornton CA e.a. Serum ovalbumin-
specific immunoglobulin G responses during pregnancy reflect maternal intake of dietary egg and
relate to the development of allergy in early infancy. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(12): 1855-1861.
- 114 Friedman NJ, Zeiger RS. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma. *J
Allergy Clin Immunol* 2005; 115(6): 1238-1248.
- 115 Kramer MS, Kakuma R. Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy and/or lactation for
preventing or treating atopic disease in the child. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(4): CD000133.
- 116 Salvatore S, Keymolen K, Hauser B, Vandenplas Y. Intervention during pregnancy and allergic
disease in the offspring. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16(7): 558-566.
- 117 Chirido FG, Rumbo M, Anon MC, Fossati CA. Presence of high levels of non-degraded gliadin in
breast milk from healthy mothers. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33(11): 1186-1192.
- 118 Vadas P, Wai Y, Burks W, Perelman B. Detection of peanut allergens in breast milk of lactating
women. *JAMA* 2001; 285(13): 1746-1748.
- 119 Kilshaw PJ, Cant AJ. The passage of maternal dietary proteins into human breast milk. *Int Arch
Allergy Appl Immunol* 1984; 75(1): 8-15.
- 120 Stuart CA, Twiselton R, Nicholas MK, Hide DW. Passage of cows' milk protein in breast milk. *Clin
Allergy* 1984; 14(6): 533-535.
- 121 Restani P, Gaiaschi A, Plebani A, Beretta B, Velona T, Cavagni G e.a. Evaluation of the presence of
bovine proteins in human milk as a possible cause of allergic symptoms in breast-fed children. *Ann
Allergy Asthma Immunol* 2000; 84(3): 353-360.
- 122 Hanson LA, Korotkova M, Telemo E. Breast-feeding, infant formulas, and the immune system. *Ann
Allergy Asthma Immunol* 2003; 90(6 Suppl 3): 59-63.
- 123 Hoppu U, Kalliomaki M, Isolauri E. Maternal diet rich in saturated fat during breastfeeding is
associated with atopic sensitization of the infant. *Eur J Clin Nutr* 2000; 54(9): 702-705.
- 124 Martin R, Langa S, Reviriego C, Jiminez E, Marin ML, Xaus J e.a. Human milk is a source of lactic
acid bacteria for the infant gut. *J Pediatr* 2003; 143(6): 754-758.
- 125 Hays T, Wood RA. A systematic review of the role of hydrolyzed infant formulas in allergy
prevention. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2005; 159(9): 810-816.
- 126 Muraro A, Dreborg S, Halken S, Host A, Niggemann B, Aalberse R e.a. Dietary prevention of
allergic diseases in infants and small children. Part III: Critical review of published peer-reviewed
observational and interventional studies and final recommendations. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;
15(4): 291-307.
- 127 Odijk Jv, Kull I, Borres MP, Brandtzaeg P, Edberg U, Hanson LA e.a. Breastfeeding and allergic
disease: a multidisciplinary review of the literature (1966-2001) on the mode of early feeding in
infancy and its impact on later atopic manifestations. *Allergy* 2003; 58(9): 833-843.
-

- 128 Halpern SR, Sellars WA, Johnson RB, Anderson DW, Saperstein S, Reisch JS. Development of
childhood allergy in infants fed breast, soy, or cow milk. *J Allergy Clin Immunol* 1973; 51(3): 139-
151.
- 129 Hide DW, Guyer BM. Cows milk intolerance in Isle of Wight infants. *Br J Clin Pract* 1983; 37(9):
285-287.
- 130 Gerrard JW, MacKenzie JW, Goluboff N, Garson JZ, Maningas CS. Cow's milk allergy: prevalence
and manifestations in an unselected series of newborns. *Acta Paediatr Scand Suppl* 1973; 234: 1-21.
- 131 Vandenplas Y, Sacre L. Influences of neonatal serum IgE concentration, family history and diet on
the incidence of cow's milk allergy. *Eur J Pediatr* 1986; 145(6): 493-495.
- 132 Halken S, Host A, Hansen LG, Osterballe O. Preventive effect of feeding high-risk infants a casein
hydrolysate formula or an ultrafiltrated whey hydrolysate formula. A prospective, randomized,
comparative clinical study. *Pediatr Allergy Immunol* 1993; 4(4): 173-181.
- 133 Saarinen UM, Kajosaari M, Backman A, Siimes MA. Prolonged breast-feeding as prophylaxis for
atopic disease. *Lancet* 1979; 2(8135): 163-166.
- 134 Bruno G, Milita O, Ferrara M, Nisini R, Cantani A, Businco L. Prevention of atopic diseases in high
risk babies (long-term follow-up). *Allergy Proc* 1993; 14(3): 181-186.
- 135 Saarinen UM, Kajosaari M. Breastfeeding as prophylaxis against atopic disease: prospective follow-
up study until 17 years old. *Lancet* 1995; 346(8982): 1065-1069.
- 136 Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Stevens M, Arshad SH, Hide DW. The prevalence of and risk
factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol*
1998; 101(5): 587-593.
- 137 Stintzing G, Zetterstrom R. Cow's milk allergy, incidence and pathogenetic role of early exposure to
cow's milk formula. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68(3): 383-387.
- 138 Host A, Husby S, Osterballe O. A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast-fed
infants. Incidence, pathogenetic role of early inadvertent exposure to cow's milk formula, and
characterization of bovine milk protein in human milk. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77(5): 663-670.
- 139 Lindfors AT, Danielsson L, Enocksson E, Johansson SG, Westin S. Allergic symptoms up to 4-6 years
of age in children given cow milk neonatally. A prospective study. *Allergy* 1992; 47(3): 207-211.
- 140 Lucas A, Brooke OG, Morley R, Cole TJ, Bamford MF. Early diet of preterm infants and
development of allergic or atopic disease: randomised prospective study. *BMJ* 1990; 300(6728): 837-
840.
- 141 Hoppers IC, Vries-Vrolijk K, Brand PL. [Double-blind, placebo-controlled cow's milk challenge in
children with alleged cow's milk allergies, performed in a general hospital: diagnosis rejected in two-
third of children]. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150(23): 1292-1297.
- 142 Osborn DA, Sinn J. Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in infants. *Cochrane
Database Syst Rev* 2004;(3): CD003741.
- 143 Zeiger RS, Heller S, Mellon MH, Forsythe AB, O'Connor RD, Hamburger RN e.a. Effect of
combined maternal and infant food-allergen avoidance on development of atopy in early infancy: a
randomized study. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84(1): 72-89.
-

- 144 Vandenplas Y, Hauser B, Van den BC, Sacre L, Dab I. Effect of a whey hydrolysate prophylaxis of atopic disease. *Ann Allergy* 1992; 68(5): 419-424.
- 145 Vandenplas Y, Hauser B, Van den BC, Clybouw C, Mahler T, Hachimi-Idrissi S e.a. The long-term effect of a partial whey hydrolysate formula on the prophylaxis of atopic disease. *Eur J Pediatr* 1995; 154(6): 488-494.
- 146 Mallet E, Henocq A. Long-term prevention of allergic diseases by using protein hydrolysate formula in at-risk infants. *J Pediatr* 1992; 121(5 Pt 2): S95-100.
- 147 Oldaeus G, Anjou K, Bjorksten B, Moran JR, Kjellman NI. Extensively and partially hydrolysed infant formulas for allergy prophylaxis. *Arch Dis Child* 1997; 77(1): 4-10.
- 148 Zeiger RS, Heller S. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95(6): 1179-1190.
- 149 Halcken S, Hansen KS, Jacobsen HP, Estmann A, Faelling AE, Hansen LG e.a. Comparison of a partially hydrolyzed infant formula with two extensively hydrolyzed formulas for allergy prevention: a prospective, randomized study. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11(3): 149-161.
- 150 Brand PLP, Dubois AEJ. Preventie van allergie: een illusie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006; 150: 2087.
- 151 Kajosaari M, Saarinen UM. Prophylaxis of atopic disease by six months' total solid food elimination. Evaluation of 135 exclusively breast-fed infants of atopic families. *Acta Paediatr Scand* 1983; 72(3): 411-414.
- 152 Kajosaari M. Atopy prevention in childhood: the role of diet. Prospective 5-year follow-up of high-risk infants with six months exclusive breastfeeding and solid food elimination. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5(6 Suppl): 26-28.
- 153 Pesonen M, Kallio MJ, Ranki A, Siimes MA. Prolonged exclusive breastfeeding is associated with increased atopic dermatitis: a prospective follow-up study of unselected healthy newborns from birth to age 20 years. *Clin Exp Allergy* 2006; 36(8): 1011-1018.
- 154 Host A, Koletzko B, Dreborg S, Muraro A, Wahn U, Aggett P e.a. Dietary products used in infants for treatment and prevention of food allergy. Joint Statement of the European Society for Paediatric Allergology and Clinical Immunology (ESPACI) Committee on Hypoallergenic Formulas and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition. *Arch Dis Child* 1999; 81(1): 80-84.
- 155 World Health Organisation. Global strategy for infant and young child feeding. Geneva: World Health Organisation; 2003.
- 156 de Vos WM, Castenmiller JJ, Hamer RJ, Brummer RJ. Nutridynamics--studying the dynamics of food components in products and in the consumer. *Curr Opin Biotechnol* 2006; 17(2): 217-225.
- 157 Vanderhoof JA, Young RJ. Role of probiotics in the management of patients with food allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2003; 90(6 Suppl 3): 99-103.
- 158 Edwards CA, Parrett AM. Intestinal flora during the first months of life: new perspectives. *Br J Nutr* 2002; 88 Suppl 1: S11-S18.
-

- 159 Rautava S, Kalliomaki M, Isolauri E. Probiotics during pregnancy and breast-feeding might confer immunomodulatory protection against atopic disease in the infant. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(1): 119-121.
- 160 Watzl B, Girrbach S, Roller M. Inulin, oligofructose and immunomodulation. *Br J Nutr* 2005; 93 Suppl 1: S49-S55.
- 161 Veereman-Wauters G. Application of prebiotics in infant foods. *Br J Nutr* 2005; 93 Suppl 1: S57-S60.
- 162 Harmsen HJ, Wildeboer-Veloo AC, Raangs GC, Wagendorp AA, Klijn N, Bindels JG e.a. Analysis of intestinal flora development in breast-fed and formula-fed infants by using molecular identification and detection methods. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30(1): 61-67.
- 163 Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45(4): 520-527.
- 164 Niers LEM, Hoekstra MO. Probiotica en allergie. *Ned Tijdschr Allergie* 2003; 4: 155-159.
- 165 Lodinova-Zadnikova R, Cukrowska B, Tlaskalova-Hogenova H. Oral administration of probiotic *Escherichia coli* after birth reduces frequency of allergies and repeated infections later in life (after 10 and 20 years). *Int Arch Allergy Immunol* 2003; 131(3): 209-211.
- 166 Brouwer ML, Wolt-Plompen SA, Dubois AE, van der HS, Jansen DF, Hoijer MA e.a. No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2006; 36(7): 899-906.
- 167 Kalliomaki M, Salminen S, Poussa T, Arvilommi H, Isolauri E. Probiotics and prevention of atopic disease: 4-year follow-up of a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9372): 1869-1871.
- 168 Ogden NS, Bielory L. Probiotics: a complementary approach in the treatment and prevention of pediatric atopic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5(2): 179-184.
- 169 Boyle RJ, Robins-Browne RM, Tang ML. Probiotic use in clinical practice: what are the risks? *Am J Clin Nutr* 2006; 83(6): 1256-1264.
- 170 Maassen CB, van Holten JC, Balk F, Heijne den Bak-Glashouwer MJ, Leer R, Laman JD e.a. Orally administered *Lactobacillus* strains differentially affect the direction and efficacy of the immune response. *Vet Q* 1998; 20 Suppl 3: S81-S83.
- 171 Ezendam J, van Loveren H. Probiotics: immunomodulation and evaluation of safety and efficacy. *Nutr Rev* 2006; 64(1): 1-14.
- 172 Moro G, Minoli I, Mosca M, Fanaro S, Jelinek J, Stahl B e.a. Dosage-related bifidogenic effects of galacto- and fructooligosaccharides in formula-fed term infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34(3): 291-295.
- 173 Bakker-Zierikzee AM. Prebiotics and probiotics in infant nutrition [Proefschrift]. Wageningen Universiteit; 2005.
- 174 Scientific Committee on Food. Report of the Scientific Committee on Food on the revision of essential requirements of infant formulae and follow-on formulae. Belgium: European Commission; 2003. Internet: http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out199_en.pdf consulted 16-10-2006.
-

- 175 Ten Bruggencate SJ, Bovee-Oudenhoven IM, Lettink-Wissink ML, Katan MB, van der MR. Dietary fructo-oligosaccharides and inulin decrease resistance of rats to salmonella: protective role of calcium. *Gut* 2004; 53(4): 530-535.
- 176 Ten Bruggencate SJ, Bovee-Oudenhoven IM, Lettink-Wissink ML, Katan MB, van der MR. Dietary fructooligosaccharides affect intestinal barrier function in healthy men. *J Nutr* 2006; 136(1): 70-74.
- 177 Scholtens PA, Alles MS, Willemsen LE, van den BC, Bindels JG, Boehm G e.a. Dietary fructo-oligosaccharides in healthy adults do not negatively affect faecal cytotoxicity: a randomised, double-blind, placebo-controlled crossover trial. *Br J Nutr* 2006; 95(6): 1143-1149.
- 178 Goldman AS. Association of atopic diseases with breast-feeding: food allergens, fatty acids, and evolution. *J Pediatr* 1999; 134(1): 5-7.
- 179 Hoppu U, Kalliomaki M, Laiho K, Isolauri E. Breast milk--immunomodulatory signals against allergic diseases. *Allergy* 2001; 56 Suppl 67: 23-26.
- 180 Kankaanpaa P, Sutas Y, Salminen S, Lichtenstein A, Isolauri E. Dietary fatty acids and allergy. *Ann Med* 1999; 31(4): 282-287.
- 181 Prescott SL, Calder PC. N-3 polyunsaturated fatty acids and allergic disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7(2): 123-129.
- 182 Peat JK, Miharshahi S, Kemp AS, Marks GB, Tovey ER, Webb K e.a. Three-year outcomes of dietary fatty acid modification and house dust mite reduction in the Childhood Asthma Prevention Study. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(4): 807-813.
- 183 Miharshahi S, Peat JK, Webb K, Tovey ER, Marks GB, Mellis CM e.a. The childhood asthma prevention study (CAPS): design and research protocol of a randomized trial for the primary prevention of asthma. *Control Clin Trials* 2001; 22(3): 333-354.
- 184 Ree Rv, Antonicelli L, Akkerdaas JH, Garritani MS, Aalberse RC, Bonifazi F. Possible induction of food allergy during mite immunotherapy. *Allergy* 1996; 51(2): 108-113.
- 185 Herrmann D, Henzgen M, Frank E, Rudeschko O, Jager L. Effect of hyposensitization for tree pollinosis on associated apple allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1995; 5(5): 259-267.
- 186 Kjellman NI, Nilsson L. Is allergy prevention realistic and beneficial? *Pediatr Allergy Immunol* 1999; 10(12 Suppl): 11-17.
- 187 Asher I, Boner A, Chuchalin A, Custovic A, Dagli E, Haus M e.a. Prevention of allergy and asthma: interim report. *Allergy* 2000; 55(11): 1069-1088.
- 188 Hill DJ, Heine RG, Hosking CS. The diagnostic value of skin prick testing in children with food allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15(5): 435-441.
- 189 Verstege A, Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Nocon M, Beyer K e.a. The predictive value of the skin prick test weal size for the outcome of oral food challenges. *Clin Exp Allergy* 2005; 35(9): 1220-1226.
- 190 Vanto T, Helpilla S, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Klemola T, Korpela R e.a. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. *J Pediatr* 2004; 144(2): 218-222.
-

- 191 Ree Rv, Akkerdaas JH, van Leeuwen WA, Fernandez Rivas M, Asero R, Knul-Brettlova V e.a. New perspectives for the diagnosis of food allergy. *Allergy Clin Immunol Intern* 2000; 12(1): 7-12.
- 192 Bjorksten F, Halmepuro L, Hannuksela M, Lahti A. Extraction and properties of apple allergens. *Allergy* 1980; 35(8): 671-677.
- 193 Rudeschko O, Fahlbusch B, Henzgen M, Schlenvoigt G, Herrmann D, Vieths S e.a. Investigation of the stability of apple allergen extracts. *Allergy* 1995; 50(7): 575-580.
- 194 Rudeschko O, Fahlbusch B, Henzgen M, Schlenvoigt G, Herrmann D, Jager L. Optimization of apple allergen preparation for in vivo and in vitro diagnostics. *Allergy* 1995; 50(3): 262-268.
- 195 Ree Rv. Factors modulating allergen-induced histamine release. In: Bousquet J, Yssel H, editors. *Immunotherapy in asthma*. New York: Marcel Dekker; 1999: 399-409.
- 196 Ree Rv. Carbohydrate epitopes and their relevance for the diagnosis and treatment of allergic diseases. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 129(3): 189-197.
- 197 Eigenmann PA. Are specific immunoglobulin E titres reliable for prediction of food allergy? *Clin Exp Allergy* 2005; 35(3): 247-249.
- 198 Niggemann B, Beyer K. Diagnostic pitfalls in food allergy in children. *Allergy* 2005; 60(1): 104-107.
- 199 Asero R, Mistrello G, Roncarolo D, de Vries SC, Gautier MF, Ciurana CL e.a. Lipid transfer protein: a pan-allergen in plant-derived foods that is highly resistant to pepsin digestion. *Int Arch Allergy Immunol* 2000; 122(1): 20-32.
- 200 Pittner G, Vrtala S, Thomas WR, Weghofer M, Kundi M, Horak F e.a. Component-resolved diagnosis of house-dust mite allergy with purified natural and recombinant mite allergens. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(4): 597-603.
- 201 Ballmer-Weber BK, Scheurer S, Fritsche P, Enrique E, Cistero-Bahima A, Haase T e.a. Component-resolved diagnosis with recombinant allergens in patients with cherry allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(1): 167-173.
- 202 Beyer K. Characterization of allergenic food proteins for improved diagnostic methods. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003; 3(3): 189-197.
- 203 Jarvinen KM, Beyer K, Vila L, Chatchatee P, Busse PJ, Sampson HA. B-cell epitopes as a screening instrument for persistent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(2): 293-297.
- 204 Beyer K, Ellman-Grunther L, Jarvinen KM, Wood RA, Hourihane J, Sampson HA. Measurement of peptide-specific IgE as an additional tool in identifying patients with clinical reactivity to peanuts. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(1): 202-207.
- 205 Shreffler WG, Beyer K, Chu TH, Burks AW, Sampson HA. Microarray immunoassay: association of clinical history, in vitro IgE function, and heterogeneity of allergenic peanut epitopes. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(4): 776-782.
- 206 Jahn-Schmid B, Harwanegg C, Hiller R, Bohle B, Ebner C, Scheiner O e.a. Allergen microarray: comparison of microarray using recombinant allergens with conventional diagnostic methods to detect allergen-specific serum immunoglobulin E. *Clin Exp Allergy* 2003; 33(10): 1443-1449.
- 207 Harwanegg C, Laffer S, Hiller R, Mueller MW, Kraft D, Spitzauer S e.a. Microarrayed recombinant allergens for diagnosis of allergy. *Clin Exp Allergy* 2003; 33(1): 7-13.
-

- 208 Harwanegg C, Hiller R. Protein microarrays in diagnosing IgE-mediated diseases: spotting allergy at the molecular level. *Expert Rev Mol Diagn* 2004; 4(4): 539-548.
- 209 Deinhofer K, Sevcik H, Balic N, Harwanegg C, Hiller R, Rumpold H e.a. Microarrayed allergens for IgE profiling. *Methods* 2004; 32(3): 249-254.
- 210 Hiller R, Laffer S, Harwanegg C, Huber M, Schmidt WM, Twardosz A e.a. Microarrayed allergen molecules: diagnostic gatekeepers for allergy treatment. *FASEB J* 2002; 16(3): 414-416.
- 211 Kleine-Tebbe J, Erdmann S, Knol EF, MacGlashan DW, Jr., Poulsen LK, Gibbs BF. Diagnostic tests based on human basophils: potentials, pitfalls and perspectives. *Int Arch Allergy Immunol* 2006; 141(1): 79-90.
- 212 Bindselev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J e.a. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods--position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004; 59(7): 690-697.
- 213 Wensing M, Penninks AH, Hefle SL, Koppelman SJ, Bruijnzeel-Koomen CA, Knulst AC. The distribution of individual threshold doses eliciting allergic reactions in a population with peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 110(6): 915-920.
- 214 Flinterman AE, Pasmans SG, Hoekstra MO, Meijer Y, van Hoffen E, Knol EF e.a. Determination of no-observed-adverse-effect levels and eliciting doses in a representative group of peanut-sensitized children. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(2): 448-454.
- 215 Hourihane JO, Grimshaw KE, Lewis SA, Briggs RA, Trewin JB, King RM e.a. Does severity of low-dose, double-blind, placebo-controlled food challenges reflect severity of allergic reactions to peanut in the community? *Clin Exp Allergy* 2005; 35(9): 1227-1233.
- 216 Senna G, Passalacqua G, Lombardi C, Antonicelli L. Position paper: controversial and unproven diagnostic procedures for food allergy. *Allerg Immunol (Paris)* 2004; 36(4): 139-145.
- 217 Beyer K, Teuber SS. Food allergy diagnostics: scientific and unproven procedures. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 5(3): 261-266.
- 218 Senna G, Bonadonna P, Schiappoli M, Leo G, Lombardi C, Passalacqua G. Pattern of use and diagnostic value of complementary/alternative tests for adverse reactions to food. *Allergy* 2005; 60(9): 1216-1217.
- 219 Vierk K, Falci K, Wolyniak C, Klontz KC. Recalls of foods containing undeclared allergens reported to the US Food and Drug Administration, fiscal year 1999. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(6): 1022-1026.
- 220 Joshi P, Mofidi S, Sicherer SH. Interpretation of commercial food ingredient labels by parents of food-allergic children. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109(6): 1019-1021.
- 221 Voedsel en Warenautoriteit Directeur Bureau Risicobeoordeling. Restriscico's na invoering van de etiketteringsrichtlijn 2003/89/EG. Voedsel en Warenautoriteit. <http://www.vwa.nl/CDL/files/1/1004/11153%20Restriscicos%20na%20invoering%20van%20de%20etiketteringsrichtlijn.pdf> consulted: 16-10-2006.
- 222 Gezondheidsraad. Richtlijnen goede voeding 2006. 2006: GR2006/21.
-

- 223 Bouman DE, Kneepkens CM. Groeiachterstand als gevolg van vermeende voedselovergevoeligheid. Ned Tijdschr Geneeskd 2000; 144(48): 2314-2317.
- 224 Food Standards Agency. 'May Contain' Labelling - The Consumer's Perspective. Food Standards Agency consulted: 16-10-2006.
- 225 Christie L, Hine RJ, Parker JG, Burks W. Food allergies in children affect nutrient intake and growth. J Am Diet Assoc 2002; 102(11): 1648-1651.
- 226 Mofidi S. Nutritional management of pediatric food hypersensitivity. Pediatrics 2003; 111(6 Pt 3): 1645-1653.
- 227 Slob W, Pieters MN. A probabilistic approach for deriving acceptable human intake limits and human health risks from toxicological studies: general framework. Risk Anal 1998; 18(6): 787-798.
- 228 Spanjersberg MQI, Kruizinga AG, Rennen MAJ, Houben GF. Risk assessment of food allergy: the probabilistic model applied to allergens. Food Chem Toxicol 2007; 45(1): 49-54.
- 229 Wensing M, Penninks AH, Hefle SL, Akkerdaas JH, Van Ree R, Koppelman SJ e.a. The range of minimum provoking doses in hazelnut-allergic patients as determined by double-blind, placebo-controlled food challenges. Clin Exp Allergy 2002; 32(12): 1757-1762.
- 230 Houben GF. Dealing with allergens in food; a risk analysis based approach. 2006. consulted 20-9-2006.
- 231 Kapoor S, Roberts G, Bynoe Y, Gaughan M, Habibi P, Lack G. Influence of a multidisciplinary paediatric allergy clinic on parental knowledge and rate of subsequent allergic reactions. Allergy 2004; 59(2): 185-191.
- 232 Kemp AS. EpiPen epidemic: suggestions for rational prescribing in childhood food allergy. J Paediatr Child Health 2003; 39(5): 372-375.
- 233 Tiemessen MM. T cells as target of tolerance induction in food allergy. [Proefschrift]. Universiteit Utrecht; 2004.
- 234 Eigenmann PA. Future therapeutic options in food allergy. Allergy 2003; 58(12): 1217-1223.
- 235 Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Mehl A, Hamelmann E, Beyer K, Niggemann B. Specific oral tolerance induction with food in children: transient or persistent effect on food allergy? Allergy 2005; 60(10): 1320-1322.
- 236 Enrique E, Pineda F, Malek T, Bartra J, Basagana M, Tella R e.a. Sublingual immunotherapy for hazelnut food allergy: a randomized, double-blind, placebo-controlled study with a standardized hazelnut extract. J Allergy Clin Immunol 2005; 116(5): 1073-1079.
- 237 Nelson HS, Lahr J, Rule R, Bock A, Leung D. Treatment of anaphylactic sensitivity to peanuts by immunotherapy with injections of aqueous peanut extract. J Allergy Clin Immunol 1997; 99(6 Pt 1): 744-751.
- 238 Oppenheimer JJ, Nelson HS, Bock SA, Christensen F, Leung DY. Treatment of peanut allergy with rush immunotherapy. J Allergy Clin Immunol 1992; 90(2): 256-262.
- 239 Burks AW, King N, Bannon GA. Modification of a major peanut allergen leads to loss of IgE binding. Int Arch Allergy Immunol 1999; 118(2-4): 313-314.
-

- 240 King N, Helm R, Stanley JS, Vieths S, Luttkopf D, Hatahet L e.a. Allergenic characteristics of a modified peanut allergen. *Mol Nutr Food Res* 2005; 49(10): 963-971.
- 241 Rabjohn P, West CM, Connaughton C, Sampson HA, Helm RM, Burks AW e.a. Modification of peanut allergen Ara h 3: effects on IgE binding and T cell stimulation. *Int Arch Allergy Immunol* 2002; 128(1): 15-23.
- 242 Stanley JS, King N, Burks AW, Huang SK, Sampson H, Cockrell G e.a. Identification and mutational analysis of the immunodominant IgE binding epitopes of the major peanut allergen Ara h 2. *Arch Biochem Biophys* 1997; 342(2): 244-253.
- 243 Asero R. Effects of birch pollen-specific immunotherapy on apple allergy in birch pollen-hypersensitive patients. *Clin Exp Allergy* 1998; 28(11): 1368-1373.
- 244 Asero R. Fennel, cucumber, and melon allergy successfully treated with pollen-specific injection immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 84(4): 460-462.
- 245 Asero R. How long does the effect of birch pollen injection SIT on apple allergy last? *Allergy* 2003; 58(5): 435-438.
- 246 Bolhaar ST, Tiemessen MM, Zuidmeer L, van Leeuwen A, Hoffmann-Sommergruber K, Bruijnzeel-Koomen CA e.a. Efficacy of birch-pollen immunotherapy on cross-reactive food allergy confirmed by skin tests and double-blind food challenges. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(5): 761-769.
- 247 Kelso JM, Jones RT, Tellez R, Yunginger JW. Oral allergy syndrome successfully treated with pollen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 74(5): 391-396.
- 248 Moller C. Effect of pollen immunotherapy on food hypersensitivity in children with birch pollinosis. *Ann Allergy* 1989; 62(4): 343-345.
- 249 Babu KS, Arshad SH, Holgate ST. Anti-IgE treatment: an update. *Allergy* 2001; 56(12): 1121-1128.
- 250 Casale TB, Condemni J, LaForce C, Nayak A, Rowe M, Watrous M e.a. Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286(23): 2956-2967.
- 251 Leung DY, Sampson HA, Yunginger JW, Burks AW, Jr., Schneider LC, Wortel CH e.a. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N Engl J Med* 2003; 348(11): 986-993.
- 252 Groot Hd. Een doorbraak in de allergiebehandeling. *Medisch Contact* 2002; 57: 906-908.
- 253 Miles S, Fordham R, Mills C, Valovirta E, Mugford M. A framework for measuring costs to society of IgE-mediated food allergy. *Allergy* 2005; 60(8): 996-1003.
- 254 Gell PGH, Coombs RRA. *Clinical aspects of immunology*. Oxford: Blackwell; 1968.
- 255 Sampson HA, Anderson JA. Summary and recommendations: Classification of gastrointestinal manifestations due to immunologic reactions to foods in infants and young children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 30 Suppl: S87-S94.
- 256 Kokkonen J, Holm K, Karttunen TJ, Maki M. Enhanced local immune response in children with prolonged gastrointestinal symptoms. *Acta Paediatr* 2004; 93(12): 1601-1607.
- 257 Crittenden RG, Bennett LE. Cow's milk allergy: a complex disorder. *J Am Coll Nutr* 2005; 24(6 Suppl): 582S-591S.
-

- 258 Garcia-Careaga M, Jr., Kerner JA, Jr. Gastrointestinal manifestations of food allergies in pediatric patients. *Nutr Clin Pract* 2005; 20(5): 526-535.
- 259 Wetzig H, Schulz R, Diez U, Herbarth O, Viehweg B, Borte M. Associations between duration of breast-feeding, sensitization to hens' eggs and eczema infantum in one and two year old children at high risk of atopy. *Int J Hyg Environ Health* 2000; 203(1): 17-21.
- 260 Chandra RK. Five-year follow-up of high risk infants with family history of allergy who were exclusively breast-fed or fed partial whey hydrolysate, soy, and conventional cow's milk formulas. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24: 380-388.
- 261 Halken S, Host A, Hansen LG, Osterballe O. [Prevention of allergy in infants. A prospective study of 159 high-risk children]. *Ugeskr Laeger* 1994; 156(3): 308-312.

-
- A De adviesaanvraag
-
- B De commissie
-
- C Brief van de commissie aan maatschappelijke groeperingen
-
- D Verklarende woordenlijst
-
- E Onderzoekresultaten naar de relatie tussen zuigelingen voeding en voedselallergie

Bijlagen

Adviesaanvraag

Op 9 februari 2004 ontving de Voorzitter van de Gezondheidsraad de volgende adviesaanvraag van de Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport:

De aandacht voor het thema voedselallergie neemt toe, zowel in wetenschappelijke publicaties als in de algemene media. Het belang ervan wordt veelal benadrukt vanuit de perceptie dat het aantal allergische aandoeningen de laatste jaren sterk toeneemt. Een belangrijke vraag is of er voldoende systematisch verzamelde gegevens beschikbaar zijn om uitspraken te kunnen doen over vóórkomen van voedselallergie en veranderingen daarin in de tijd. Hierbij moet een onderscheid gemaakt worden tussen verschillende leeftijdscategorieën, omdat sommige allergieën vooral bij jonge kinderen vóórkomen en op latere leeftijd verdwijnen (zoals vaak bij allergie tegen melkeiwit of kippenei). Daar tegenover staan andere vormen, die na de eerste manifestatie levenslang aanwezig blijven (zoals pinda-allergie bij veel patiënten). Daarnaast bestaan er verschillen in de mate van ongemak voor de allergiepatiënt en kunnen allergiepatiënten door kruisreactiviteit van overeenkomstige eiwitten allergisch zijn voor meerdere (voedings)producten.

Graag vraag ik, mede namens mijn collega van LNV, uw advies over de volgende vragen:

- 1 Wat is de prevalentie van voedselallergieën* bij de verschillende leeftijdsgroepen? Is er een daadwerkelijke groei van het aantal allergische aandoeningen en is deze groei te verklaren?

* In deze adviesaanvraag wordt onder voedselallergie verstaan IgE-gemedieerde voedselallergie, zoals beschreven in het artikel "herziene terminologie voor allergie en verwante aandoeningen", Ned. Tijdschr. Geneeskd. 2002, 30 november; 146 (48), p. 2289-2293.

- 2 Kunt u een overzicht geven van de verschillende hypothesen, waaronder de hygiënehypothese, op het gebied van allergieën en deze hypothesen wetenschappelijk beoordelen?
- 3 Is het mogelijk met de prevalentie van voedselallergieën bij (jonge) kinderen en volwassenen een uitspraak te doen over het verwachte gezondheidsverlies gedurende het leven van de allergiepatiënt en de daarmee gepaard gaande gezondheidskosten?
- 4 Is het mogelijk met deze kennis advies te geven over de effectiviteit van de huidige diagnostiek, preventiemaatregelen en behandeling en kunt u adviseren over nieuwe diagnostiek en/of (preventie)strategieën, die gezondheidswinst opleveren, c.q. de ziektelast verlagen? Kunt u voor de geadviseerde maatregelen de kosteneffectiviteit aangeven.

Deze aanvraag kan relaties hebben met de adviesaanvraag die u nu onder handen heeft over astma, luchtwegallergie en omgevingsfactoren. Daarnaast wil ik u er op wijzen dat VWS bij de VWA advies heeft gevraagd over de uitvoerbaarheid en handhaafbaarheid van de nieuwe EU-wetgeving op het gebied van etikettering van allergenen in relatie tot de huidige Nederlandse consumentenvoorlichting via het Voedingscentrum (ALBA). Ik ga ervan uit dat u in uw advies rekening houdt met bovenstaande adviesaanvragen.

Tot slot wil ik u vragen om het advies eind 2004 aan mij uit te brengen, zodat ik het kan betrekken in mijn voornemen om op het gebied van allergieën mijn beleid te evalueren.

Met vriendelijke groet,
De Minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport,
w.g. H Hoogervorst

Commissie

De commissie die het advies heeft opgesteld, bestond uit:

- mw. prof. dr. C.A.F.M. Bruijnzeel-Koomen, *voorzitter*
hoogleraar dermatologie-allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - prof. dr. ir. B. Brunekreef
hoogleraar milieu-epidemiologie, Universiteit en Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - prof. dr. A.E.J. Dubois
bijzonder hoogleraar kinderallergologie, Academisch Ziekenhuis Groningen
 - dr. H. de Groot
internist-allergoloog, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam
 - dr. G.F. Houben
levensmiddelentoxicoloog, TNO Kwaliteit van Leven, Zeist
 - prof. dr. M.B. Katan
hoogleraar voedingsleer, Instituut voor Gezondheidswetenschappen, Faculteit der Aard-en Levenswetenschappen, Vrije Universiteit, Amsterdam
 - dr. C.M.F. Kneepkens
kinderarts-gastro-enteroloog, VU medisch centrum, Amsterdam
 - dr. A.C. Knulst
dermatoloog, Universitair Medisch Centrum Utrecht
 - mw. drs. Y. Meijer
kinderarts-allergoloog, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht
-

- dr. R. van Ree
immunoloog-biochemicus, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam
- prof. dr. ir. H.F.J. Savelkoul
hoogleraar celbiologie en immunologie, Wageningen Universiteit, Wageningen
- prof. dr. C.P. van Schayck
hoogleraar huisartsgeneeskunde en preventieve geneeskunde, Universiteit Maastricht
- mw. drs. M.L. van Weert-Waltman
arts maatschappij en gezondheid, cluster jeugdgezondheidszorg, GGD Amsterdam
- mw. drs. E.N. Blok, *adviseur tot medio 2005*
Voedsel en Waren Autoriteit, Bureau Risicobeoordeling, Den Haag
- dr. H.P.J.M. Noteborn, *adviseur vanaf medio 2005*
Voedsel en Waren Autoriteit, Bureau Risicobeoordeling, Den Haag
- drs. A.F.H. de Jong, *adviseur tot medio 2005*
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, directie Voeding, Gezondheidsbescherming en Preventie, Den Haag
- mevr. ir. I. Stoelhorst, *adviseur vanaf medio 2005*
Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, directie Voeding, Gezondheidsbescherming en Preventie, Den Haag
- dr. C.M.A. van Rossum, *secretaris tot eind 2005*
- dr. ir. C.J.K. Spaaij, *secretaris* vanaf januari 2006
- dr. ir. R. Weggemans, *co-secretaris* zomer 2006

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleeden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseur-

schap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.

Brief van de commissie aan maatschappelijke groeperingen

Op 3 december 2004 zond de commissiesecretaris aan verschillende maatschappelijke organisaties een verzoek om informatie aan te dragen die voor de commissie van belang zou kunnen zijn. De tekst van de brief was als volgt:

De Gezondheidsraad bereidt een advies voor over (IgE-gemedieerde) voedselallergie. Hiertoe is een commissie ingesteld, waarvan de samenstelling als bijlage is meegestuurd. In haar advies zal deze commissie de stand van wetenschap over dit onderwerp weergeven, in reactie op vragen van de minister van VWS, gesteld mede namens de minister van LNV. De tekst van deze adviesaanvraag is als bijlage meegestuurd. De commissie Voedselallergie wil ook de ervaringen en inzichten van betrokken maatschappelijke groeperingen bij het opstellen van haar advies in overweging nemen. Met het oog hierop nodig ik u uit om informatie aan te dragen, die naar uw oordeel van belang zou kunnen zijn voor de wetenschappelijke analyse door de commissie, met verwijzing naar de achterliggende literatuur.

In verband met de voortgang van het adviesproces verzoek ik u om uw schriftelijke reactie uiterlijk 14 januari 2005 aan mij te doen toekomen. Ook vraag ik u om uw reactie te beperken tot hoofdzakelijk, en tot een lengte van circa 500 woorden. Ik zie uw reactie met veel belangstelling tegemoet.

Met vriendelijke groet,
Clemens van Rossum, secretaris van de commissie voedselallergie

De brief werd verzonden aan de volgende acht maatschappelijke groeperingen:

- Voedingscentrum
- Stichting Voedselallergie
- Vereniging voor mensen met constitutioneel eczeem
- Nederlandse vereniging van diëtisten
- Astma fonds
- Nederlands Anafylaxis Netwerk
- Nederlandse Voedingsmiddelenindustrie VAI (per 1 januari 2005 samen met de Stichting Merkartikel opgegaan in de Federatie Nederlandse Levensmiddelen Industrie FNLI)
- VNFKD: Vereniging van Nederlandse Fabrikanten van Kinder- en Dieetvoedingsmiddelen.

Verklarende woordenlijst

Allergie of allergische reactie

Allergie is een overgevoelighedsreactie die wordt geïnitieerd door een immunologische mechanisme.^{2,3}

Allergeen. Agens dat een allergische immuunreactie opwekt

Allergene determinant of epitoom. Het gedeelte van een allergeen dat de specificiteit van dat allergeen bepaalt.

Allergische ziekten of aandoeningen

Ziekten en aandoeningen die door een (al dan niet IgE-gemedieerde) allergische reactie veroorzaakt worden, zoals allergische rinitis, allergisch astma, allergisch eczeem, voedselallergie en constitutioneel eczeem.

Anafylaxie

Een ernstige, levensbedreigende overgevoelighedsreactie die in het gehele lichaam plaatsvindt (generaliseerd of systemisch) en die zich vooral uit in benauwdheid en een forse daling van de bloeddruk.^{2,3}

Antigeen

Agens dat een immuunreactie opwekt. De immuunreactie is wenselijk als het antigeen een ziektekiem is die via de immuunreactie wordt

bestreden. Als het een allergische immunreactie is, spreekt men van een allergeen.

Antilichaam of antistof of immunoglobuline

Immunoglobulines zijn lichaamseiwitten die in vijf klassen worden onderverdeeld: IgG, IgA, IgM, IgD en IgE. Antilichamen gericht tegen een specifiek allergeen, zoals allergeen-specifiek IgE worden bij blootstelling aan dat allergeen door het lichaam geproduceerd.

Atopie

Een persoonlijke of familiale aanleg om IgE-antistoffen te produceren in reactie op lage doses allergenen, gewoonlijk eiwitten, en om de typische symptomen van astma, rinoconjunctivitis, of eczeem te krijgen.^{2,3}

Atopische mars

Als voedselallergie op jonge leeftijd ontstaat, is dat vaak een van de eerste van een reeks atopische aandoeningen. De term ‘atopische mars’ wordt gebruikt voor de ontwikkeling van eczeem, gastro-intestinale klachten en voedselallergie gedurende de eerste vijf levensjaren, naar rinitis en astma op basis van een inhalatieallergie op latere leeftijd.^{2,3}

Atopische ziekten of aandoeningen

In verschillende publicaties worden atopische ziekten of aandoeningen als uitkomstmaat gebruikt. De commissie gaat ervan uit dat hiermee wordt bedoeld op IgE-gemedieerde allergische ziekten of aandoeningen, zoals IgE-gemedieerde allergische rinitis, astma of eczeem en IgE-gemedieerde voedselallergie. Bij voorkeur wordt in plaats van de term atopische ziekten of aandoeningen de term IgE-gemedieerde allergische aandoeningen gebruikt.

Dubbelblinde test

In dit advies wordt de term ‘dubbelblinde test’ uitsluitend gebruikt voor de dubbelblinde placebo-gecontroleerde orale provocatietest. Bij deze test eet de patiënt op twee afzonderlijke dagen een oplopende hoeveelheid testvoeding. Op één van beide dagen bevat de testvoeding het te onderzoeken allergeen, op de andere dag is dat niet het geval. Noch de patiënt, noch de persoon die de patiënt observeert, weten op

welke van de twee dagen testvoeding mét allergeen is gegeven. Op ieder van de testdagen begint de patiënt met de startdosis van de testvoeding. Als geen reactie optreedt, wordt meestal na 15 tot 30 minuten een hogere dosis verstrekt, totdat wel een reactie optreedt of totdat het dagelijkse consumptieniveau bij niet-allergische mensen is bereikt. Als de voedselallergie zich uit in de vorm van eczeemklachten wordt echter een ander tijdschema gevolgd, omdat deze klacht niet binnen 15 minuten ontstaat, maar binnen enkele uren of dagen.

Epinefrine

Medische term voor adrenaline.

Epitop of allergene determinant

Het gedeelte van een allergeen dat de specificiteit van dat allergeen bepaalt.

Gell-Coombs classificatie van allergieën

Een in 1968 door de onderzoekers Gell en Coombs opgestelde indeling van overgevoeligheidsreacties, die nog steeds wordt gebruikt, maar niet meer helemaal aansluit bij de huidige inzichten over de mechanismen van overgevoeligheidsreacties.^{2,3} IgE-gemedieerde allergie werd bij deze indeling aangeduid als type I allergie. Voedselallergie is meestal van type I, soms van type IV en nooit van types II en III.

Type I: Allergie van het onmiddellijke type, meestal veroorzaakt door IgE-antistoffen.

Type IV: Overgevoeligheid van het ‘vertraagde type’, niet veroorzaakt door IgE-antistoffen, maar celgemedieerd.

Hapteen

Een niet-eiwit molecuul dat zelf niet allergeen is, maar door binding aan een lichaamseigen eiwit (bijvoorbeeld serum-albumine) een hapteen-eiwitcomplex vormt dat wel een allergene werking heeft.

IgE

Immunoglobuline type E, zie antilichaam of antistof.

IgE-gemedieerde voedselallergie

Bij IgE-gemedieerde voedselallergie maakt het lichaam allergeen-specifieke IgE-antistoffen aan. Als allergeen-specifieke IgE-antistoffen in het bloed aanwezig zijn, is de betreffende persoon gesensibiliseerd voor dat allergeen. Een deel van de gesensibiliseerde personen krijgt na verloop van tijd allergische klachten. Het is niet duidelijk waarom dat bij de ene persoon wel gebeurt en bij de ander niet. Pas als er ook klachten optreden, wordt gesproken van IgE-gemedieerde voedselallergie.

In het algemeen wordt IgE-gemedieerde voedselovergevoeligheid veroorzaakt door eiwitten of eiwitfracties in voedingsmiddelen. Sommige wetenschappers menen dat elk eiwit in principe allergeen kan zijn, anderen menen dat dat voor slechts een deel van de eiwitten het geval is.

Bij IgE-gemedieerde voedselallergie wordt onderscheid gemaakt tussen primaire en secundaire voedselallergie.

Kruisreactiviteit of kruisreactieve voedselallergie

Zie secundaire voedselallergie.

Kwaddel

Huidzwellings bij huidpriktest.

Niet-IgE-gemedieerde voedselallergie

Een voorbeeld van niet-IgE-gemedieerde voedselallergie is de door Gell en Coombs als type IV voedselallergie aangeduide vorm.^{254,255}

Deze type IV voedselallergie is T-celgemedieerd en wordt vooral gezien bij zuigelingen en oudere kinderen²⁵⁶, maar ook bij volwassenen met koemelkallergie²⁵⁷. De verschijnselen zijn ernstig (gastro-intestinale klachten met een coeliakie-achtig ziektebeeld).²⁵⁸

Bepaalde vormen van voedselallergie komen mede via T-cellen tot stand komen en dus niet alleen via IgE.^{80,81,258}

Coeliakie heeft aspecten van niet-IgE-gemedieerde voedselallergie, niet-allergische voedselovergevoeligheid en auto-immuunziekten.

Niet-allergische voedselovergevoeligheid

Niet-allergische voedselovergevoeligheid wordt ook wel aangeduid als 'voedselintolerantie'. Voorbeeld hiervan zijn lactose-intolerantie en overgevoeligheid voor sulfiet. Coeliakie heeft aspecten van niet-

IgE-gemedieerde voedselallergie, niet-allergische voedselovergevoeligheid en auto-immuunziekten.

Orale allergiesyndroom

Een relatief milde vorm van voedselallergie, waarbij de allergische reactie beperkt blijft tot milde klachten in en om de mond, die binnen een half uur weer verdwijnen.

Primaire voedselallergie

Bij primaire voedselallergie raakt een persoon gesensibiliseerd voor het voedselallergeen en krijgt deze persoon vervolgens allergische klachten na consumptie van dat allergeen. Enkele voorbeelden zijn allergieën voor pinda, noten, koemelk en soja.

Secundaire voedselallergie

Bij secundaire voedselallergie raakt een persoon eerst gesensibiliseerd en allergisch voor bijvoorbeeld berkenpollen. Het berkenpollen-allergeen vertoont een structurele gelijkenis met voedselallergenen uit appels, peren, kersen en hazelnoten. Consumptie van deze voedselallergenen leidt bij een deel van de mensen met berkenpollen-allergie tot de aanmaak van IgE en allergische klachten. Met duidt dit ook wel aan met de term ‘kruisreactiviteit’.

Sensibilisatie

Aantoonbaarheid van allergeen-specifieke antistoffen of immunoglobulinen (IgE) in het lichaam. Bij herhaalde blootstelling aan het allergeen ontstaan bij een deel van de gesensibiliseerde mensen allergische klachten.

Overgevoeligheid

Overgevoeligheid veroorzaakt objectief reproduceerbare symptomen en verschijnselen, opgewekt door blootstelling aan een scherp omschreven stimulus in een dosis die getolereerd wordt door normale personen.

Voedselallergie

Een vorm van voedselovergevoeligheid waarbij het immuunsysteem is betrokken.

Voedselintolerantie

zie niet-allergische voedselovergevoeligheid

Voedselovergevoeligheid

Voedselovergevoeligheid valt uiteen in voedselallergie en niet-allergische voedselovergevoeligheid. Reacties waarbij het immuunsysteem is betrokken worden voedselallergie genoemd. Voedselallergie is op basis van het werkingsmechanisme onder te verdelen in IgE-gemedieerde voedselallergie (de vorm waarop dit advies betrekking heeft) en niet-IgE-gemedieerde voedselallergie. Zie ook de definitie van overgevoeligheid.

Onderzoeksresultaten naar de relatie tussen zuigelingenvoeding en voedselallergie

Deze bijlage bevat vier tabellen over studies naar de relatie tussen zuigelingenvoeding en voedselallergie. Het betreft de volgende vergelijkingen:

- Tabel E1: enkele maanden borstvoeding versus standaard zuigelingenvoeding.
- Tabel E2: enkele dagen of weken borstvoeding versus standaard zuigelingenvoeding (het 'vroeg flesje').
- Tabel E3: zuigelingenvoeding met gehydrolyseerd versus intact koemelkeiwit.
- Tabel E4: zuigelingenvoeding met sterk versus partieel gehydrolyseerd koemelkeiwit.

Tabel E1 Studies naar associatie tussen borstvoeding en voedselallergie. Deze tabel is gebaseerd op studies uit de review van Host¹³, Muraro¹²⁶ en Van Odijk^{127, a,b}

Studie	Blootstellingstijd (maanden)	Borstvoeding vergeleken met ^c	Blinding van type voeding bij stellen van diagnose ^d	Follow-up (jaren)	Sensibilisatie-test of provocatietest	n/N borstvoeding versus controle	Voedselallergie	
							Tot 1 jaar	Latere leeftijd
<i>Cohortstudie in ongeselecteerde populaties</i>								
Gerrard 1973 ¹³⁰	Enkele maanden	Kunstvoeding	Nee	3	Open provocatie met kunstvoeding of koemelk	26/374 versus 33/413		KMA 7 % versus 8 % (ns) cumulatieve incidentie t/m 3 jaar
Halpern 1973 ¹²⁸	0,5 - 6	Kunstvoeding	Nee	0,5	Open provocatie met kunstvoeding of koemelk	3/352 versus 20/1084	KMA 0.9% versus 1.8% (ns)	
Hide 1983 ¹²⁹	3	Kunstvoeding	Nee	2	Nee, in een enkel geval huidpriktest, RAST of dunne darmbiopsie	4/138 versus 19/471	KMA 2.9% versus 4% (ns)	
Vandenplas 1986 ¹³¹	3	Kunstvoeding	Nee	0,25	Open provocatie met koemelk	943 (totale cohort)	KMA 0,25 jaar: 2,8% versus 21,1% (ns)	
Saarinen 1979 ¹³³	2-6	< 1 maand borstvoeding + standaard kunstvoeding	Nee	3	Nee	<1 jaar: 5/77 versus 14/105 3 jaar: 10/56 versus 25/81	VA < 1 jaar : 6% versus 13% (ns)	VA 3 jaar : 18% versus 31% (ns)
	6	< 1 maand borstvoeding + standaard kunstvoeding	Nee	3	Nee	<1 jaar: 3/54 versus 14/105 3 jaar: 8/40 versus 25/81	VA < 1 jaar : 6% versus 13% (ns)	VA 3 jaar : 20% versus 31% (ns)
Tariq 1998 ¹³⁶	3	Kunstvoeding	Nee	4	Sensibilisatie-test op o.a. melk, ei, soja, kabeljauw, tarwe en pinda	14/419 versus 16/667		VA 4 jaar : 3,4% versus 2,4% (ns)
Saarinen 1995 ¹³⁵	2-6 of 6	< 1 maand borstvoeding + standaard kunstvoeding	3-17 jaar follow-up: onderzoeker	17	Nee	150 (totale cohort)		VA 17 jaar: ±7% in alle groepen (ns)

Cohortstudies onder kinderen met één of meer gezinsleden met een allergische ziekte

Halken 1993 ¹³²	6	Geen preventieve adviezen over borstvoeding en hypoallergene kunstvoeding	?	1,5	Open en in enkele gevallen ook dubbelblinde provocatie met koemelk of koemelkproducten ^e	5/141 versus 15/75	KMA 1,5 jaar: 3,6% versus 20% P<0.0005		
Saarinen 1979 ¹³³	2-6	< 1 maand borstvoeding + standaard kunstvoeding	Nee	3	Nee	< 1 jaar: 4/N versus 9/N 3 jaar: 4/N versus 11/N	VA < 1 jaar : 10% versus 24% (ns)	VA 3 jaar : 15% versus 39% (ns)	
	6	< 1 maand borstvoeding + standaard kunstvoeding	Nee	3	Nee	< 1 jaar: 1/N versus 9/N 3 jaar: 4/N versus 11/N	VA < 1 jaar : 4% versus 24% P<0.05	VA 3 jaar : 20% versus 39% (ns)	
Bruno 1993 ¹³⁴	6	Standaard kunstvoeding of soja-kunstvoeding	Nee	4	dubbelblinde provocatie met koemelk, ei, tarwe en/of soja	13/114 versus 3/14 (standaard) versus 3/46 (soja)		VA 4 1/3 jaar: ns	

^a KMA = koemelkallergie; VA = voedselallergie.

^b Drie studies zijn niet opgenomen in de tabel. De studie van Van Wetzig et al²⁵⁹, omdat voedselallergie niet is gerapporteerd, maar alleen sensibilisatie voor kippenei en omdat geen exacte getallen zijn gegeven voor de groepen die 0-4,5 maanden en > 5 maanden borstvoeding kregen. De studie van RK Chandra²⁶⁰, omdat deze onderzoeker is beticht van fraude met zijn onderzoeken. Eén publicatie van Halken et al²⁶¹, omdat het dezelfde studie beschrijft als Halken et al¹³².

^c Wanneer de kunstvoeding niet is gepreciseerd, betekent dat het artikel daar geen informatie over geeft.

^d Als in de publicatie niet vermeld is of de persoon die de voedselallergie vaststelde op de hoogte was of de zuigeling normaliter moedermelk dan wel kunstvoeding kreeg, is in deze kolom "Nee" aangegeven.

^e Eerst werd een open provocatietest gedaan. Bij een onduidelijke testuitslag werd deze test herhaald. Als de uitkomst na de tweede open provocatietest nog steeds onduidelijk was, werd vervolgens een dubbelblinde placebo gecontroleerde provocatietest uitgevoerd.

Tabel E2 Studies naar associatie tussen vroege standaard kunstvoeding en koemelkallergie. Deze tabel is gebaseerd op geselecteerde studies uit de review van Van Odiijk¹²⁷.^a

Studie	Blootstellingstijd	Blindering voor type voeding	Follow-up (jaren)	Test voor vaststellen voedselallergie	n/N ^b borstvoeding versus vroege kunstvoeding	Uitkomst: borstvoeding versus vroege kunstvoeding
<i>Patiënt-controlestudie</i>						
Stintzing 1979 ¹³⁷	7 dagen	Niet vermeld	1	Open provocatietest met koemelk of standaard kunstvoeding	25 kinderen met KMA en 52 controles	Kinderen met KMA kregen vaker vroege kunstvoeding dan controlegroep (kunstvoeding in week 1: p<0.05; in weken 1 t/m 4: p<0.01)
<i>Prospectieve studie</i>						
Höst 1988 ¹³⁸	3 dagen	Niet vermeld	1	Open provocatietest met koemelk of koemelkproducten	0/120 versus 39/1539	P < 0.05
<i>Interventie studies</i>						
Lucas 1990 ^{140,c}	Eerste dagen tot weken	Onderzoekers	1,5	Geen provocatietest	vroeg-geborenen 7/219 versus 10/227	OR = 0.7 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,3 tot 1,9)
Lindfors 1992 ¹³⁹	Eerste dagen	Onderzoekers	4-6	Huidpriktest	1/74 versus 3/80	ns
Saarinen 1999 ⁵⁵	4 dagen	Onderzoekers en ouders	1,5-3	Open provocatietest met standaard kunstvoeding	32/1812 versus 43/1758	OR = 0,7 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,44 tot 1,12)

^a KMA, koemelkallergie

^b n/N, aantal n is het aantal kinderen met koemelkallergie per behandelingsgroep (N)

^c In de studie van Lucas uit 1990 kregen de baby's moedermelk uit de moedermelkbank of kunstvoeding.

Tabel E3 Studies naar het effect van gehydrolyseerde en standaard kunstvoedingen op het risico van voedselallergie; alle studies betreffen kinderen met een verhoogd risico op atopische aandoeningen. Deze tabel is gebaseerd op de overzichtartikelen van Hays¹²⁵, Muraro¹²⁶ en Osborn¹⁰⁸.^a

Publicatie	Blinding	Provocatietest	n / N ^b		Onderzoeksuitkomst
			behandeling	controle	
<i>Sterk gehydrolyseerde kunstvoeding versus (standaard) kunstvoeding met intact koemelkeiwit</i>					
Zeiger 1989 ^{143c}	Nee	Dubbelblinde provocatie met ei, melk, pinda, soja, melk	VA 2 VA 3 VA 5 / 99 KMA 0	14 15 29 / 177 4	P = 0,06 op 1-jarige leeftijd P = 0,13 op 1-jarige leeftijd P = 0,007 op 1-jarige leeftijd Niet getoetst
Zeiger 1995 ^{148c}	Nee	Onduidelijk ^d	VA 2 / 59	4 / 108	Geen significant verschil op 7-jarige leeftijd.
Mallet 1992 ¹⁴⁶	Nee	Open met koemelk	KMA 1/71	0/53	n.s.
Oldaeus 1997 ¹⁴⁷	Ja	Dubbelblinde provocatie met kunstvoeding	KMA 0 / 55	2 / 49	n.s.
<i>Partieel gehydrolyseerde kunstvoeding versus (standaard) kunstvoeding met intact koemelkeiwit</i>					
Oldaeus 1997 ¹⁴⁷	Ja	Dubbelblinde provocatie met kunstvoeding	KMA 1 / 51	2 / 49	n.s.
Vandenplas 1992 ¹⁴⁴	Ja	Open met standaard kunstvoeding en diverse andere voedingsmiddelen	KMA 5 / 32	15 / 32	RR = 0,36 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,15 tot 0,89)
Vandenplas 1995 ¹⁴⁵	Ja	Open met standaard kunstvoeding	KMA n / 28	n / 30	Prevalentiepercentages: Leeftijd 6 maanden: 7% versus 43% (p=0,002) Leeftijd 12 maanden: 21% versus 53% (p=0,029)

^a De studie van RK Chandra²⁶⁰ is niet in de tabel opgenomen, omdat deze onderzoeker is beticht van fraude met zijn onderzoeken.

^b n/N: n is het aantal kinderen met allergie per behandelingsgroep (N).

^c Het type kunstvoeding vormde slechts een deel van de interventie. Daarnaast vermeed de moeder de consumptie van allergenen in het derde trimester van de zwangerschap én tijdens de borstvoeding, werd bijvoeding pas op de leeftijd van zes maanden gestart, werd de introductie van koemelk, mais, soja, citrus en tarwe uitgesteld tot de leeftijd van 12 maanden, en werd de introductie van ei, pinda en vis uitgesteld tot de leeftijd van 24 maanden.

^d Uit het artikel is niet te herleiden of een dubbelblinde placebo gecontroleerde provocatietest is uitgevoerd, dan wel of de diagnose gebaseerd is op het anamnestic gesprek in combinatie met aanwezigheid van allergeen-specifieke IgE.

Tabel E4 Studies naar het effect van sterk versus partieel gehydrolyseerde kunstvoedingen op het risico van voedselallergie; alle studies betreffen kinderen met een verhoogd risico op atopische aandoeningen. Deze tabel is gebaseerd op de meta-analyse van Osborn uit 2003¹⁰⁸ en het review artikel van Hays uit 2005¹²⁵.

Publicatie	Blinding	Provocatietest	n / N ^a		Onderzoeksuitkomst
			Sterk ^b	Partieel ^b	
Oldaeus 1997 ¹⁴⁷	Ja	Dubbelblinde provocatie met kunstvoeding	KMA 0/55	2/51	RR = 0
Halken 2000 ¹⁴⁹	Ja	Open of dubbelblinde provocatie met koemelk, standaard kunstvoeding, ei, tarwe of kabeljauw ^c	VA 3 / 161	4 / 85	RR = 0,40 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,09 tot 1,73)
	Ja	Open of dubbelblinde provocatie met koemelk of standaard kunstvoeding ^c	KMA 1 / 161	4 / 85	RR = 0,13 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,01 tot 1,16)

^a n/N: n is het aantal kinderen met allergie per behandelingsgroep (N).

^b Sterk = sterk gehydrolyseerde kunstvoeding; partieel = partieel gehydrolyseerde kunstvoeding.

^c Eerst werd een open provocatietest gedaan. Als de uitkomst onduidelijk was, werd vervolgens een dubbelblinde placebo gecontroleerde provocatietest gedaan