



# Werkboek

# Kinderallergologie

Derde druk, Juli 2023 ©

## Onder redactie van

*Hans de Groot, Kim Brand, Joyce Emons, Ted Klok, Lonneke Landzaat, Timo Verheggen, Kelly van de Vorst-van der Velde*

# Voorwoord bij de 3<sup>e</sup> druk

Atopische aandoeningen bij kinderen komen nog steeds frequent voor. De verwachting is dat de frequentie van allergische ziekten op korte termijn niet zal afnemen maar eerder verder zal toenemen. Kinderarts-allergologen kunnen de zorg voor deze groep kinderen niet alleen dragen. Zij zullen dit moeten doen in samenwerking met kinderartsen, diëtisten, verpleegkundig specialisten en nog diverse andere (sub) specialisten en paramedici. Het vak Kinderallergologie is inmiddels uitgegroeid tot een volwaardig subspecialisme. De sectie Kinderallergologie (SKA) telt bijna 130 enthousiaste leden, waarvan slechts 22 kinderarts-allergologen (inclusie 4 kinderarts-allergexen). Middels “volgeboekte” nascholingen en symposia wordt kennis betreffende kinderallergologische ziekten overgebracht aan o.a. geïnteresseerde kinderartsen (inclusief kinderartsen i.o.), verpleegkundig specialisten en andere (para)medici.

Er zijn momenteel veel nieuwe ontwikkelingen gaande op gebied van allergische aandoeningen bij kinderen. Op gebied van diagnostiek zijn o.a. nieuwe multiplex assays ontwikkelt, de inzet van de basofiele activatie test wordt onderzocht en er wordt gekeken naar testen bij verdenking op een geneesmiddelenallergie. Ook zijn de ontwikkelingen op gebied van behandeling hoopgevend. Er wordt, ook in Nederland, veel onderzoek gedaan naar diverse vormen van immuuntherapie bij (jonge) kinderen met een voedselallergie (oraal en epicutaan). Tevens kan de komst van diverse biologicals in de toekomst meer behandelingsmogelijkheden bieden voor kinderen met atopie.

Het werkboek is bedoeld voor kinderartsen en kinderartsen in opleiding. Het is een mooi overzicht van ziektebeelden uit de praktijk van de kinderarts-allergoloog met verdieping voor degene die dit wenst in de opgegeven literatuur.

Allereerst dank aan de hoofdredacteur, Hans de Groot, voor het initiëren, begeleiden en afronden van dit digitale werkboek; tevens veel dank aan de gehele redactie voor het meelesen, schrijven en beoordelen van de hoofdstukken.

Met veel trots presenteren wij deze 3e digitale editie van het werkboek Kinderallergologie. Wij wensen jullie veel leesplezier en overleg zeker bij vragen of onduidelijkheden met de kinderarts-allergoloog uit je regio!

Namens het bestuur van de SKA,  
Nicolette Arends, kinderarts-allergoloog, voorzitter SKA

# Dankwoord

Uiteraard hebben vele mensen hier hun kostbare tijd en enthousiasme aan gegeven om het werkboek weer als een prachtig, praktisch naslagwerk op te kunnen leveren.

Ik dank de sectieredacteurs Ted, Timo, Kim, Kelly, Joyce en Lonneke voor het aanleveren van de hoofdstukken van de 3 secties “Uitgangspunten”, “Ziektebeelden” & “Therapie”.

De auteurs danken wij voor het schrijven en/of updaten van hun hoofdstuk, en alles met een acceptabele deadline.

De Sectie KinderAllergologie heeft deze uitgave financieel ondersteund.

Tenslotte gaat veel dank uit naar Marleen van Rijckevorsel, die de vele verschillende word-teksten prachtig heeft vormgegeven en gezorgd dat er een efficiënte PDF van dit werkboek is opgeleverd.

Tevens heeft zij de voorkant van het boek vormgegeven.

Hans de Groot, allergoloog, eindredacteur  
Delft, 1 juli 2023

© *Copyright is van de auteurs & de SKA*

# Inhoudsopgave

## Deel 1: Uitgangspunten

1.	Begrippen in de allergologie .....	08
2.	Allergie en het immuunsysteem .....	11
3.	Omgevingsfactoren en het ontstaan van allergieën .....	17
4.	Patiëntgerichte consulten in de kinderallegologie .....	26
5.	In vitro allergie diagnostiek .....	33
6.	Huidtesten .....	39
7.	Provocatie-onderzoek .....	44

## Deel 2: Ziektebeelden

8.	Constitutioneel eczeem .....	49
9.	Voedselallergie .....	60
10.	Koemelkallergie .....	66
11.	Astma .....	72
12.	Allergische rhinitis .....	80
13.	Allergische oogaandoeningen .....	87
14.	Urticaria en angio-oedeem .....	90
15.	Anafylaxie .....	97
16.	Insectenallergie .....	105
17.	Mastocytose .....	116
18.	Geneesmiddelenallergie bij kinderen .....	122
19.	Eosinofiele gastro-intestinale ziekten .....	131
20.	Acute FPIES - Food protein induced enterocolitis syndrome .....	137

## Deel 3: Therapie

21.	Preventie en behandeling van voedselallergie .....	142
22.	Saneren .....	150
23.	Farmacotherapie en algemene behandelprincipes .....	157
24.	Diëtistische begeleiding bij voedselallergie .....	168
25.	Immunotherapie voor kinderen met allergische rhinoconjunctivitis (AR) met of zonder astma	180

<b>Appendix I</b>	Kunstvoeding bij koemelkallergie .....	186
-------------------	--	-----

<b>Appendix II</b>	Organisatie en voorlichting .....	189
--------------------	-----------------------------------	-----



# Auteurs

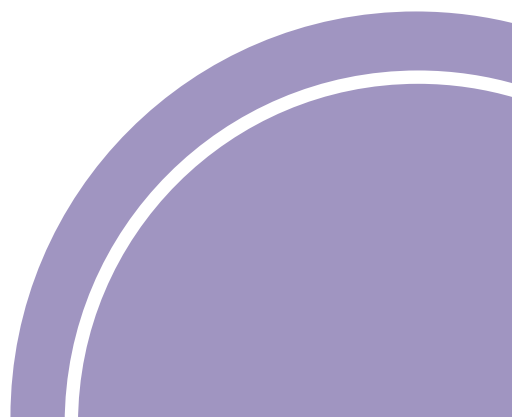
Nicolette Arends	Kinderarts-allergoloog	Erasmus MC Sophia / Kinderhaven
Olga Benjamin	Dietist	Medisch Centrum Alkmaar
Kim Brand	Kinderarts-allergoloog	UMC-Amsterdam
Inger Bocca	Kinderarts-allergoloog	UMCG
Frank van Boven	Wetenschappelijk onderzoeker	Erasmus MC
Paul Brand	Kinderarts-niet praktiserend	Isala & UMCG
Cathrien Diepenhorst-Wieland	Klinisch chemicus	Deventer Ziekenhuis
Yvonne Duijvestijn	Kinderarts-allergologisch expert	Noordwest Ziekenhuisgroep
Joyce Emons	Kinderarts-allergoloog	Erasmus MC Sophia / Kinderhaven
Robbert Ensink	KNO-arts	Gelre Ziekenhuis
Monique Gorissen	Kinderarts-allergoloog	Deventer Ziekenhuis
Erik-Jonas van de Griendt	Kinderarts-pulmonoloog	de Kinderkliniek
Hans de Groot	Allergoloog	Reinier de Graaf Gasthuis
Danielle Hendriks	Kinder-MDL arts	Hagaziekenhuis / Juliana Kinder Ziekenhuis
Nicolette de Jong	Analist en onderzoeker	Erasmus MC
Ted Klok	Kinderarts-allergoloog	Deventer Ziekenhuis
Edward Knol	Associate professor, afdeling Immunologie, dermatologie en Allergologie	UMCU
Eva Koffeman	Kinderarts-allergoloog	Rijnstate Ziekenhuis
Irene Kok	Dietist	Vliedgietisten
Lonneke Landzaat	Kinderarts-allergoloog	Elizabeth Tweesteden Ziekenhuis
Olivia Liem	Kinderarts-allergoloog	UMC-Amsterdam
Chantal van Luijk	Oogarts	UMCU
Maurits van Maaren	Internist-allergoloog	Erasmus MC
Gerbrich van der Meulen	Kinderarts-allergoloog	Martini Ziekenhuis
Jan de Monchy	Internist-allergoloog	DC Klinieken
Hanneke Oude-Elberink	Internist-allergoloog	UMCG

Annemarie Oudshoorn	Kinder-MDL-arts	Gelre Ziekenhuis
Suzanne Pasmans	Dermatoloog	Erasmus MC / Sophia Kinderziekenhuis
Pieter van der Pol	Medisch immunoloog	Reinier de Graaf Gasthuis
Ger Rijkers	Professor in Biomedical and Life Sciences	University College Roosevelt
Heike Röckmann-Helmbach	Dermatoloog	UMCU
Maike Schipper-Dijk	Dietist	Deventer Ziekenhuis/ Isala
Gordon Slabbers	Kinderarts	Bernhoven
Debbie Smiet	Dietist	DPS Dieetkunde Diakonessenhuis / De Kinderkliniek
Marieke Stadermann	Kinderarts-allergoloog	Diakonessenhuis Utrecht
Rineke Terlouw	Kernanalist en onderzoeker	Erasmus MC
Anders van Tuijl	Kinderarts-allergoloog	Spaarne Gasthuis
Anne-Moon van Tuyll Serooskerken	Dermatoloog	Hagaziekenhuis / Juliana Kinder Ziekenhuis
Anja Vaessen-Verberne	Kinderarts-pulmonoloog	Amphia Ziekenhuis
Leonieke van Veen	Kinderarts-allergoloog	Reinier de Graaf Gasthuis
Timo Verheggen	Kinderarts-allergoloog	Reinier de Graaf Gasthuis
Dirk Verhoeven	Kinderarts-allergoloog	Reinier de Graaf Gasthuis
Kelly van de Vorst-van der Velde	Kinderarts-allergoloog	Maasstad Ziekenhuis
Robert Wisse	Oogarts	UMCU

# Deel 1

# Uitgangspunten

*Onder redactie van: Ted Klok & Timo Verheggen*



# 1

## Begrippen in de allergologie

Timo Verheggen en Ted Klok

Ondanks pogingen om de terminologie in de allergologie te uniformeren, is er internationaal niet altijd consensus over termen zoals overgevoeligheid, intolerantie, atopie en allergie. In dit hoofdstuk worden enkele belangrijke begrippen in de allergologie besproken. Het doel hiervan is om helder de begrippen te definiëren, waarbij er nog altijd enige variatie kan zijn in hoe deze begrippen gebruikt worden. Er zal deels ook naar de Engelse termen gerefereerd worden indien deze terminologie verwarrend kan zijn.

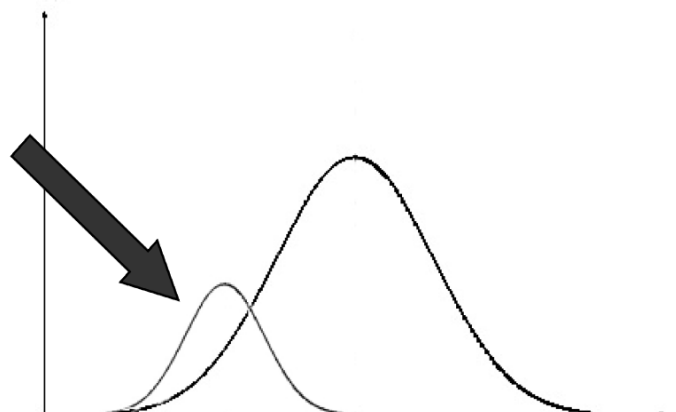
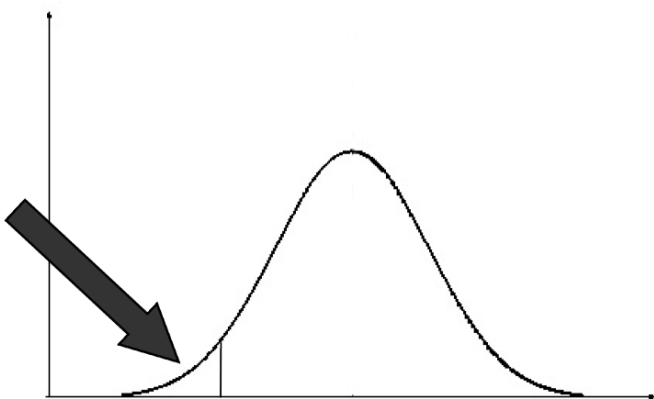
### Gevoeligheid (Sensitivity) en Overgevoeligheid (Hypersensitivity)

Bij alle stoffen die een schadelijk effect kunnen hebben, is de hoeveelheid van die stof die een zekere mate van het effect teweegbrengt divers in de bevolking en is deze meestal normaal verdeeld. Dit betekent dat er ook in de normale bevolking individuen zijn die op kleine hoeveelheden van

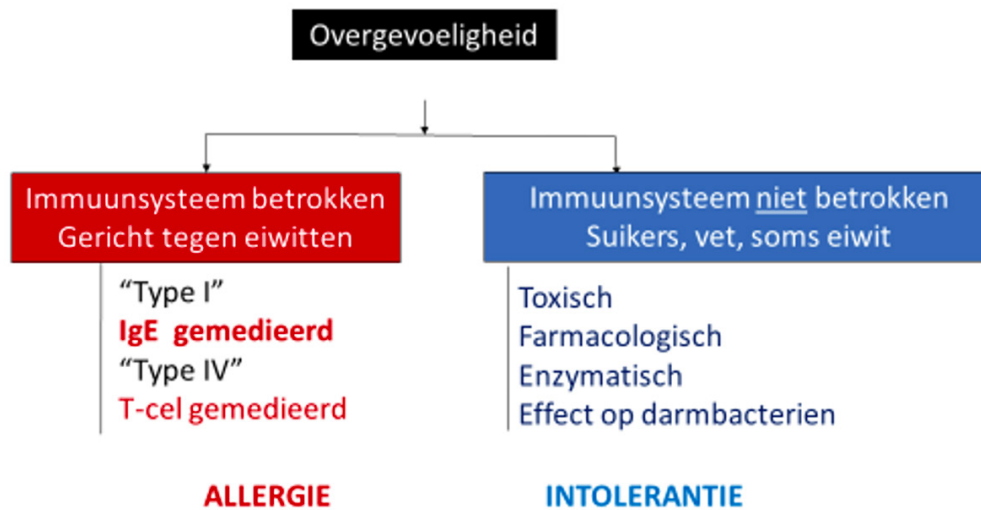
een schadelijke stof al reageren, namelijk die met de grootste gevoeligheid. Daarnaast kan er ook sprake zijn van overgevoeligheid, waarbij sommige individuen reageren op hoeveelheden die nog kleiner zijn dan die waarop de meest gevoelige normale individuen reageren, of klachten ontwikkelen die in de normale bevolking niet gezien worden. Overgevoeligheid kan dus gedefinieerd worden als:

*een schadelijke reactie op een lichaamsvreemde stof die kwalitatief en/of kwantitatief te onderscheiden is van reacties op deze stof in de algehele bevolking.* (zie ook figuur 1.1).

Het is van belang dat vooral in de Engelstalige literatuur het woord “hypersensitivity” vaak als synoniem gebruikt wordt voor allergie. Echter, in de betekenis zoals in dit werkboek gebruikt wordt, is allergie een onderdeel van overgevoeligheid. Zie ook figuur 1.2.



Figuur 1.1.



**Figuur 1.2**

### Allergische en Niet-allergische Overgevoeligheid

Allergie is een vorm van overgevoeligheid waarbij het immuunsysteem betrokken is. Het kenmerkt zich door allergeen-specifieke reacties, voornamelijk veroorzaakt door een humorale (vrijwel altijd IgE) of T-cel-gemedieerde immuunrespons. Bij allergie is er geen enkel voordeel bij de immunologische reactie, omdat deze in beginsel niet tegen een potentieel gevaarlijk microbe gericht is, maar tegen onschuldige stoffen waarvoor tolerantie zou moeten bestaan. Hoewel allergie een hoog prevalentie ziekte is, wordt onder normale omstandigheden slechts een deel (meestal een minderheid) van blootgestelde individuen allergisch. Allergie kan dus gedefinieerd worden als:

*uitsluitend schadelijke immunologisch gemedieerde reactie gericht tegen een lichaamsvreemde stof, optredend bij een deel van blootgestelde individuen. Bij allergie is dus altijd sprake van ziekteverschijnselen, die acuut of chronisch kunnen zijn, en niet slechts aanleg daartoe.*

Bij niet-allergische overgevoeligheid is het immuunsysteem niet betrokken. Hiervoor worden veel termen gebruikt afhankelijk van de stof, zoals intolerantie (meestal voeding), farmacogenetische reacties of idiosyncrasie (meestal geneesmiddelen). Tot deze laatste categorie behoren ook de z.g. pseudo-allergische reacties, die veelal het

gevolg zijn van een onverwacht effect van een geneesmiddel op een effector respons van het immuunsysteem, waardoor de uitwerking klinisch niet onderscheiden kan worden van een echte allergie. Een bekend voorbeeld zijn de pseudo-allergische bijwerkingen van NSAID's en een aantal bijwerkingen van morfine die direct veroorzaakt worden door activatie van mastcellen met afgifte van histamine als gevolg (dezelfde effectorcel die acute allergische manifestaties veroorzaakt). De meeste niet-allergische overgevoeligheden berusten op een enzymatische of metabole bijzonderheid bij een individu. Deze kan pas aan het licht komen bij contact met een stof die het betreffende systeem onder druk zet. Een bekend voorbeeld is lactose-intolerantie, wat berust op deficiëntie van lactase in de darmwand waardoor een osmotische diarree ontstaat na het gebruik van melkproducten.

### Allergenen en Sensibilisatie

Een allergeen is voor een allergische reactie, wat een antigeen is voor een immunologische afweerreactie. Een allergeen kan gedefinieerd worden als:

*een lichaamsvreemde stof waartegen een allergische reactie gericht kan zijn.*

Dat allergenen ook een functie als ligand hebben, wordt weergegeven door de term sensibilisatie.

Hiermee wordt bedoeld dat een individu specifieke immunologische herkenning van een allergeen laat zien in bijvoorbeeld een bloed en/of huidtest. De aanwezigheid van specifieke IgE antistoffen wordt sensibilisatie genoemd. Sensibilisatie betekent niet dat er ook per definitie een allergie is. Er wordt pas van allergie gesproken als er sensibilisatie is in combinatie met klinische reactiviteit. Iemand die specifiek IgE tegen pinda heeft maar gewoon 2 boterhammen met pindakaas kan eten zonder acute klachten heeft dus sensibilisatie, geen allergie. Iemand die specifiek IgE tegen pinda heeft en bij herhaling allergische klachten krijgt na het eten van pindakaas heeft een allergie voor pinda.

### Atopie

De meest gebruikte definitie van atopie is de neiging tot het maken van IgE tegen atopische allergenen (ook wel sensibilisatie genoemd, zie voor atopische allergenen de volgende paragraaf). Het hebben van IgE tegen atopische allergenen gaat gepaard met een verhoogde incidentie van astma, allergische rhinoconjunctivitis, eczeem en voedselallergie, waarbij er vaak geen eenduidig verband is tussen sensibilisatie en de aandoeningen. Er is sprake van een complexe relatie tussen deze ziektebeelden. Bovendien komen astma en eczeem beide ook voor als niet-atopische variant, dus bij patiënten zonder IgE tegen atopische allergenen. Waar er vroeger gesproken werd van de allergische mars bij atopische kinderen (als baby eczeem en voedselallergie, als peuter ook astma en als tiener allergische rhinoconjunctivitis), blijken deze ziekten in wisselende mate van coïncidentie voor te komen, bij sommige kinderen blijft het bijvoorbeeld bij eczeem, anderen ontwikkelen astma en hooikoorts zonder een voorgeschiedenis van eczeem. Voedselallergie komt wel voornamelijk voor bij kinderen die als baby eczeem hebben gehad, vanwege de vroege sensibilisatie tegen voedselallergenen via de huid.

### Atopische en Niet Atopische Allergenen

Allergenen kunnen in twee grote groepen ingedeeld worden: de atopische en de niet atopische allergenen. Het onderscheid tussen deze twee groepen wordt gemaakt door de epidemiologie

van sensibilisatie voor deze allergenen in een natuurlijk blootgestelde bevolking te bestuderen. Niet atopische allergenen (bijv. penicilline, nikkel, wespengif) zijn klein moleculaire stoffen die allergie kunnen veroorzaken (bijv. anafylaxie, eczeem of astma) waarbij specifieke sensibilisatie aantoonbaar is (bijv. sIgE tegen penicilline of wespengif, positieve plakproef op nikkel). Deze sensibilisaties zijn niet met elkaar geassocieerd: sensibilisatie voor de één verhoogt niet de kans op sensibilisatie voor een ander. Atopische allergenen daarentegen zijn zeker wel epidemiologisch met elkaar geassocieerd. Bij bijvoorbeeld huisstofmijt, pollen en voedingsmiddelen levert sensibilisatie voor één van deze allergenen een verhoogd risico op sensibilisatie voor een van de anderen. Er wordt dan ook gesproken van het atopische “cluster”. Een atopisch allergeen kan dus gedefinieerd worden als:

*een allergeen dat een epidemiologisch significante co-sensibilisatie vertoont met bekende “referentie” allergenen.*

In ons werelddeel zijn huisstofmijt en pollen voorbeelden van dergelijke referentie allergenen.

### Referenties

Belgrave DCM, Granell R, Simpson et al.

Developmental profiles of eczema, wheeze, and rhinitis: two population-based birth cohort studies. *PLoS Med* 2014;11:1001748.

Haider S, Fontanella S, Ullah A et al. Evolution of Eczema, Wheeze, and Rhinitis from Infancy to Early Adulthood: Four Birth Cohort Studies. *Am J Respir Crit Care Med* 2022;206:950-60.

Klok T, Ottink MD, Brand PLP. Question 6: What is the use of allergy testing in children with asthma? *Paediatr Respir Rev* 2021;37:57-63.

## 2

# Allergie en het immuunsysteem

*Ger Rijkers en Edward Knol*

Het immuunsysteem heeft als taak om het lichaam te beschermen tegen infecties. Om deze taak goed te kunnen uitoefenen moet het immuunsysteem onderscheid kunnen maken tussen lichaamsvreemde materialen (zoals micro-organismen) en lichaamseigen materialen, onderscheid dus tussen zelf en niet-zelf, en vervolgens adequaat reageren op niet-zelf. Voor die herkenning maakt het immuunsysteem gebruik van twee categorieën van receptoren. Het verworven immuunsysteem herkent lichaamsvreemd materiaal (antigenen) met specifieke antigeen receptoren (membraan immuunglobuline, de B-cel receptor, op B-lymfocyten, T-cel receptoren op T-lymfocyten). Tijdens de ontwikkeling van T- en B-lymfocyten, die zich afspeelt in respectievelijk de thymus en het beenmerg, worden door herschikking van gensegmenten de specifieke antigeenreceptoren gevormd. Cellen met een antigeenreceptor die zelf-antigeen herkennen worden uitgeschakeld, een proces wat centrale tolerantie wordt genoemd. Het aangeboren (innate) immuunsysteem gebruikt Toll-like receptoren (TLR) om moleculaire patronen op micro-organismen te herkennen. Onder normale, fysiologische omstandigheden worden TLRs niet geactiveerd door lichaamseigen materiaal. Beschadiging van cellen en celstructuren kan echter leiden tot expressie van eiwitten (zoals heat-shock eiwitten) die weer wél door TLRs kunnen worden herkend. In dit concept komt het immuunsysteem dus niet alleen in actie bij een infectie, maar op momenten van gevaar (de danger hypothese, ontwikkeld door Polly Matzinger).

Herkenning van niet-zelf leidt dus lang niet altijd tot een immunerespons en dat is maar goed ook omdat onze darmen gekoloniseerd zijn met 10<sup>14</sup> bacteriën en wij bij iedere maaltijd duizenden lichaamsvreemde eiwitten tot ons nemen. Het immuunsysteem dient dus uitsluitend te worden

geactiveerd ter voorkoming en bestrijding van infectieziekten, en ter voorkoming van maligniteiten door het herkennen en elimineren van getransformeerde lichaamseigen cellen. Het immuunsysteem dient niet te reageren op onschuldige prikkels uit de omgeving of tegen zelf. Indien dit toch plaatsvindt worden dit overgevoelighedsreacties genoemd. Ruim een eeuw geleden werden door von Pirquet deze reacties allergie (*allos ergon*) genoemd. Na de ontdekking van de diverse componenten van het immuunsysteem, zoals IgE, en de onderverdeling van overgevoelighedsreacties in 4 typen door Gell en Coombs in 1963 wordt de term allergie voornamelijk gebruikt bij de type I-overgevoelighedsreactie waarbij IgE tegen onschuldige omgevingsantigenen en mestcellen centraal staan. Overgevoelighed op basis van IgG (auto)antilichamen en complement activatie behoort tot het type II. Circulerende immuuncomplexen die neerslaan in weefsels en ter plaatse weefselschade veroorzaken behoren tot type III. Bij contactallergie, type IV-overgevoelighed, spelen Th1 cellen een grote rol. Bij deze laatste vorm komt de reactie pas enkele dagen na blootstelling aan het allergeen tot uiting: vertraagd type overgevoelighed.

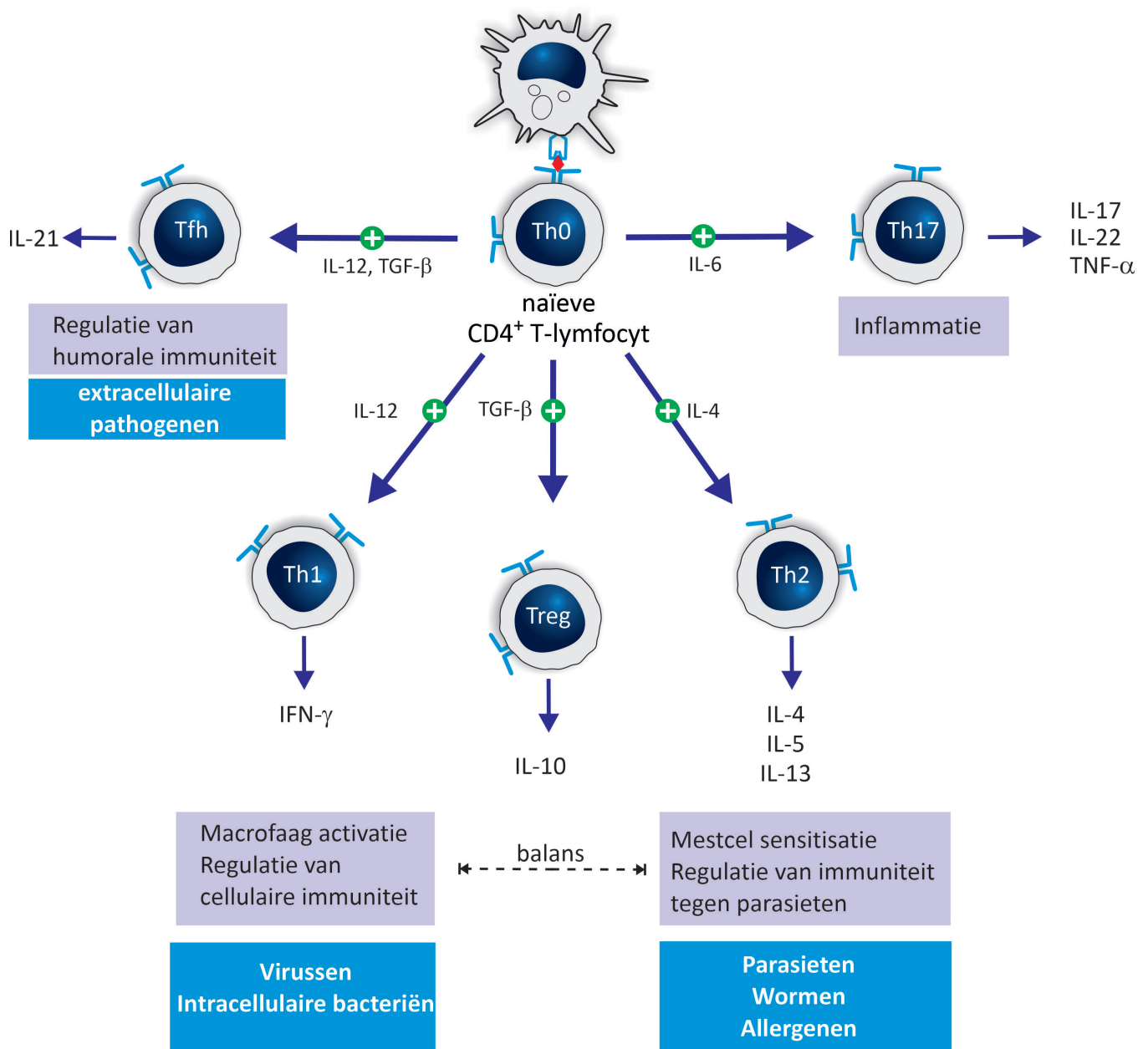
Er bestaan vele verschillende stoffen die een allergische reactie kunnen oproepen; medicatie, voedingscomponenten, dierlijke producten en pollen van bomen en grassen. De mate van respons kan verschillen van relatief lichte ongemakken (rinitis, oogirritatie) tot systemisch orgaanfalen (anafylaxie) en van acuut (niezen en tinteling in de mond) tot chronisch (astma en eczeem)

Bij een eerste contact met een allergeen wordt dit opgenomen door een antigeen presenterende cel, vaak een dendritische cel of macrofaag in het weefsel waar het allergeen het lichaam

binnenkomt (huid, luchtwegen, gastro-intestinaal). Na opname van het allergeen en intracellulaire processing, worden peptidefragmenten in HLA-moleculen gepresenteerd aan T-lymfocyten (zie Figuur 2.1). Een naïeve CD4<sup>+</sup> T-lymfocyt (Th0) kan na herkenning van antigeen in verschillende richtingen differentiëren waarvan Th1 cel, Th2 cel, regulatoire T-cel (Treg), Th17 cel en de Tfh cel de meest voorkomende zijn. Th1 cellen kenmerken zich door de productie van het cytokine  $\gamma$ -interferon. De functie van Th1 cellen is het versterken van macrofaag functie en van

cellulaire immuniteit. Th2 cellen produceren IL-4, IL-5 en IL-13. IL-5 bevordert eosinofilie, IL-4 en IL-13 bevorderen differentiatie van B-lymfocyten tot plasmacellen en dus antilichaamproductie, voornamelijk van de IgE klasse. Daarnaast verlagen IL-4 en IL-13 ook de barrièrefuncties van de epithelia.

De lokale cytokine omgeving bepaalt mede de balans tussen Th1 en Th2. Deze balans wordt in stand gehouden door Tregs. Tregs hebben behalve het handhaven van de Th1:Th2 balans



**Figuur 2.1.** Subsets van CD4<sup>+</sup> T-lymfocyten.



nog meerdere functies in de regulatie van de immuunrespons (Figuur 2.2) die relevant zijn voor het ontstaan van allergie, zoals we hieronder zullen zien.

Bij een primair contact met antigeen zullen specifieke B-lymfocyten in eerste instantie worden geactiveerd tot productie van IgM antilichamen. Onder invloed van cytokinen kan een switch optreden naar andere isotypen zoals IgG en IgE

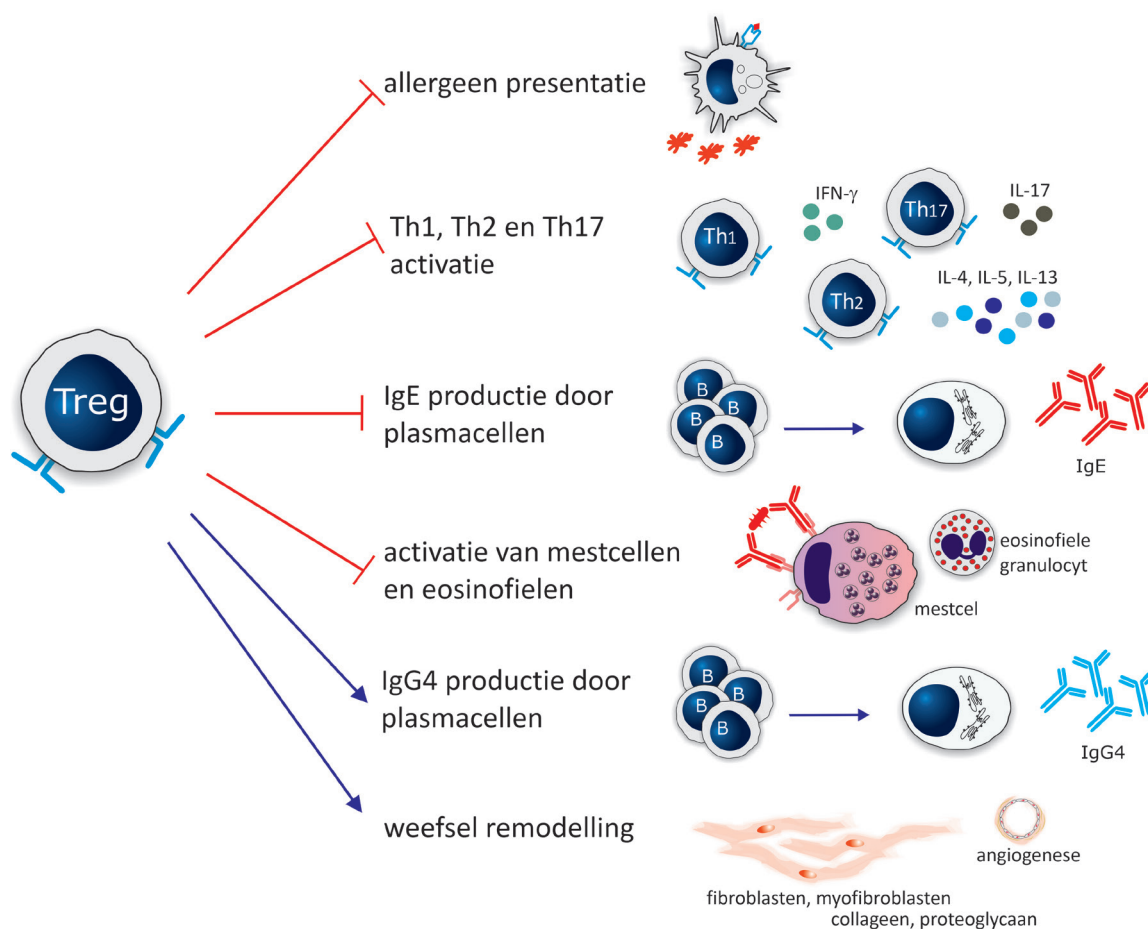
### De allergische reactie van het immuunsysteem

Een allergische reactie wordt onderverdeeld in 2 fasen. In de eerste fase, bij een eerste contact met een allergeen zoals bijvoorbeeld berkenpollen, treedt sensibilisatie op, zonder dat er al klinische expressie van ziekte is. Dit wordt atopie genoemd. In de tweede fase, bij re-expositie, reageert het immuunsysteem direct en heftig, bijvoorbeeld met massale histamine release. Wat gebeurt er

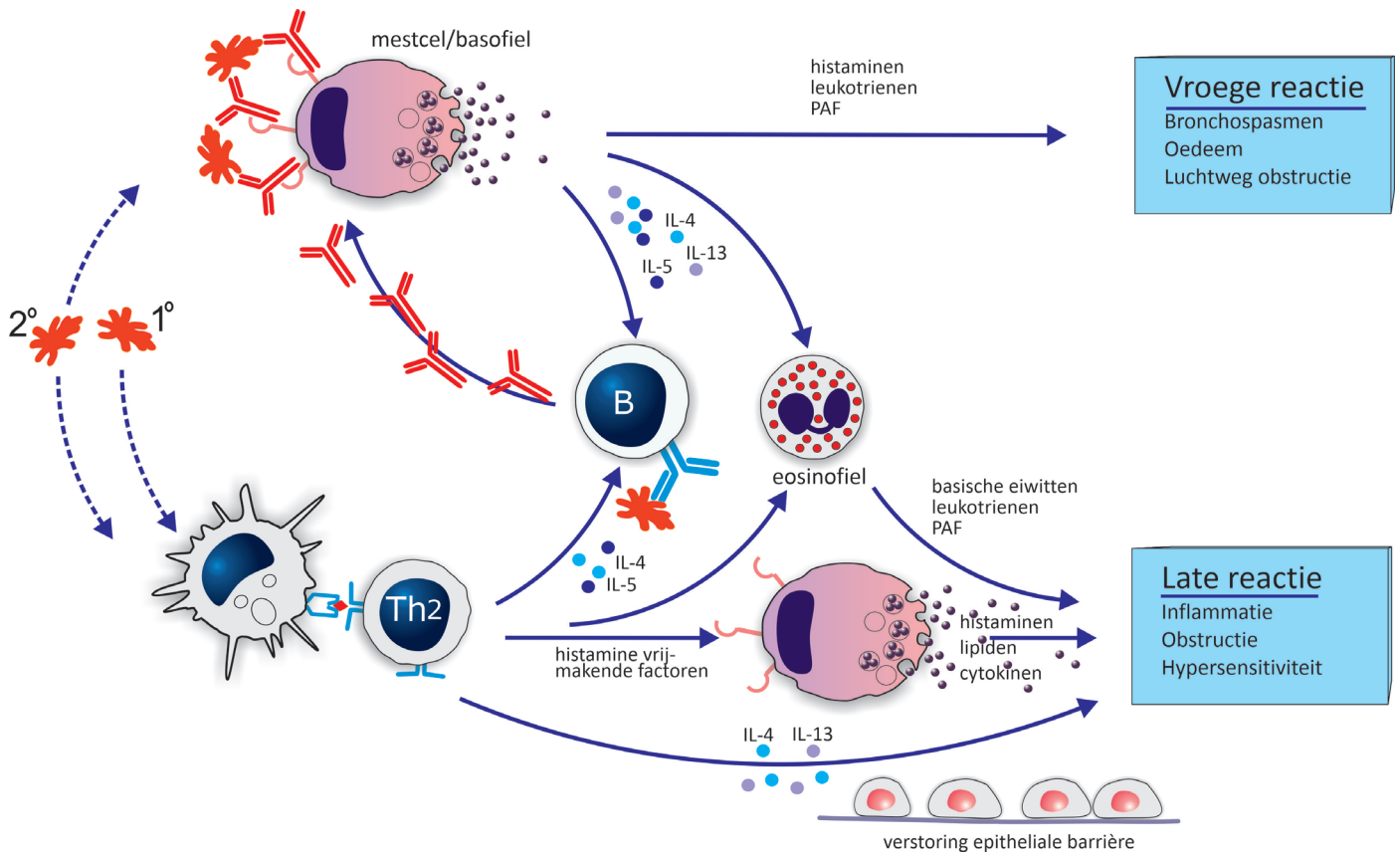
tijdens deze 2 fasen, en waarom reageert het immuunsysteem zo anders?

Bij patiënten met bijvoorbeeld een huisstofmijt-allergie worden hoge concentraties IgE tegen Der p1, het belangrijkste allergeen van de huisstofmijt gevonden. De overmatige activatie van Der p1 specifieke B-lymfocyten, en switch naar IgE productie, is het gevolg van een verhoogde Th2 activiteit. Die overmatige Th2 activiteit kan ontstaan door onvoldoende controle door Treg cellen. De Th2 cel staat daarmee in het centrum van de allergische reactie (Figuur 2.3). IL-4 en IL-13 stimuleren de vorming van IgE, wat bindt aan mastcellen en basofiele granulocyten via specifieke IgE Fc receptoren (Fcε receptor; FcεR). Op deze manier kan IgE grote aantallen effectorcellen sensibiliseren, waarschijnlijk de meest effectieve vorm van afweer tegen parasieten.

Re-expositie aan huisstofmijt kan vervolgens een directe allergische reactie uitlokken omdat



**Figuur 2.2.** Rol van regulatoire T cellen (Tregs) bij allergie.



**Figuur 2.3.** Cellulaire en moleculaire interacties bij allergisch astma.

het Der p1 de IgE antilichamen op de mestcellen en basofiele granulocyten kan crosslinken. Hierdoor worden deze cellen geactiveerd tot degranulatie waarbij grote hoeveelheden histamine, arachidonzuurmetabolieten, cytokinen, en enzymen vrijkomen. Deze stoffen veroorzaken de vroege allergische reactie (Figuur 2.3).

Mestcellen hebben het ontstekingscytokine TNF $\alpha$  opgeslagen. Dit komt ook vrij bij degranulatie en speelt een belangrijke rol bij de inductie van de lokale allergische ontstekingsreactie. De geactiveerde mestcellen produceren ook een aantal chemokinen, waaronder eotaxine (CCL11) en RANTES (CCL5). Deze chemokinen trekken andere ontstekingscellen aan, met name eosinofiele granulocyten. Eosinofiele granulocyten produceren toxische producten zoals het eosinofiele kationisch eiwit, major basic proteïne MBP, neurotoxine en peroxidase. Al deze producten leiden tot de aanzienlijke weefselschade die optreedt tijdens een late allergische reactie (Figuur 2.3).

De Th2 cel is de belangrijkste cel verantwoordelijk voor de productie van IL-4, IL-5 en IL-13, na stimulatie met een specifiek allergeen. De mestcellen en basofiele granulocyten zelf scheiden eveneens IL-4, IL-13 en IL-5 uit, wat leidt tot verdere activatie van B-lymfocyten en eosinofielen. Het aangeboren immuunsysteem draagt echter ook nog bij aan de Th2 ontwikkeling. Geactiveerde epitheelcellen kunnen IL-33, IL-25 en TSLP uitscheiden wat de groep 2 innate lymfoïde cellen (ILC2) stimuleert. Deze ILC2 kunnen IL-4, IL-13 en IL-5 uitscheiden.

### Specificiteit en kruisreactiviteit

Een van de fundamenteën van het verworven immuunsysteem is dat de respons antigeenspecifiek is: de herkenning van antigeen verloopt via specifieke receptoren en de effectormoleculen (antilichamen) zijn specifiek. Toch wordt in de allergologie vaak kruisreactiviteit waargenomen, in de zin dat een patiënt allergisch kan zijn voor meerdere soorten voeding. De verklaring voor

dit verschijnsel is dat de betrokken allergenen identieke of nauw verwante epitopen, de IgE bindende structuren, bevatten. Zo is bijvoorbeeld de IgE-bindende structuur voor berkenpollen-allergie ook aanwezig in appel, hazelnoot en pinda.

Vrijwel ieder allergeen is een complex proteïne met meerdere epitopen. Daarnaast kan een voedingsmiddel meerdere proteïnen bevatten. Zo bevat koemelk verschillende eiwitten (caseïne, lactalbumine, lactoglobuline) die ieder op zich een allergische reactie kunnen opwekken. Pinda's bevatten minimaal 17 verschillende allergenen. Verreweg het grootste gedeelte van de patiënten in Nederland is allergisch voor Ara 2 of Ara h 6. De overige 15 eiwitten zijn slechts verantwoordelijk voor een klein percentage van de allergische reacties, of kruisreactiviteit met berkenpollen (Ara h 8). De mate van reageren kan ook afhangen van eventuele voorbewerking van het voedselproduct. Het roosteren van pinda's verandert de conformatie van de epitopen en verhoogt de allergeniciteit. Ook het omgekeerde kan het geval zijn: het koken van appels (appelmoes) vernietigt het Mal d 1 allergeen zodat het bij de meeste mensen met een appelallergie geen reactie meer opwekt.

### **De allergische mars, allergie en tolerantie**

In kinderen is de eerste expressie van het atopisch syndroom vaak eczeem en/of een voedselallergie. Deze kan na verloop van tijd weer verdwijnen of overgaan in een andere expressievorm: astma en/of allergische rhinitis. De incidentie van allergische reacties ligt bij kinderen duidelijk hoger dan bij volwassenen.

Bij een groot aantal kinderen verdwijnt de voedselallergie (met name koemelk- en kippenei allergie) na verloop van tijd weer. Bij een koemelkallergie wordt overgegaan op een koemelkvrijdieet. Wanneer na verloop van tijd het kind opnieuw wordt blootgesteld aan koemelk, blijkt bij ongeveer 90% van de kinderen op de leeftijd van 3 jaar de koemelkallergie verdwenen. Wel treedt bij ongeveer de helft daarvan later een andere (voedsel) allergie op. Hoe kan een allergische reactie oenschijnlijk spontaan

afnemen of zelfs verdwijnen? Drie factoren spelen hierbij mogelijk een rol. Ten eerste is de darmpermeabiliteit bij jonge kinderen nog hoog zodat grotere eiwitten kunnen passeren en een reactie van het immuunsysteem uitlokken. Ten tweede is de zuurgraad van de maag nog niet laag genoeg waardoor intacte eiwitten de maag kunnen passeren en ten derde zijn vroeg in het leven Th1 cellen nog niet volledig tot ontwikkeling gekomen.

Recente studies laten zien dat vroege blootstelling tot tolerantie kan leiden. De baanbrekende Learning Early About Peanut Allergy (LEAP) studie heeft aangetoond dat in hoge risicokinderen die vanaf 4-11 maanden leeftijd gedurende 5 jaar pinda in het dieet hadden de incidentie van pinda allergie ruim 7 x lager was dan de kinderen die pinda's vermeden in het dieet. Vroege blootstelling aan allergenen zou hierdoor belangrijk kunnen zijn. De consequentie is dat in plaats van een allergeenvermijdingsstrategie juist allergeenexpositie, liefst op jonge leeftijd dient plaats te vinden.

### **Ingrijpen in het immuunsysteem om allergie te behandelen.**

Klassiek wordt allergie behandeld met middelen die de symptomen bestrijden en met ontstekingsremmers. Allergeen specifieke immunotherapie (SIT) heeft als doel het opwekken van immunologische tolerantie voor een specifiek allergeen door het toedienen van herhaalde, opklimmende doses allergeen. Allergeen SIT leidt tot inductie van allergeen specifieke Treg cellen, en vervolgens tot onderdrukking van Th2 cellen en andere effectorcellen (mestcellen, basofielen en eosinofielen). De Treg cellen scheiden onder andere IL-10 uit wat de allergische effectorcellen remt en allergeen-specifiek IgG4 induceert. IgG4 concurreert met allergenen voor binding aan IgE op de Fcε receptor van mestcellen en basofielen en werkt dus als een blokkerend antilichaam dat de activatie en degranulatie van effectorcellen voorkomt.

De behandeling van allergieën met biologicals, zoals anti-IgE (omalizumab), anti-IL-5 (mepolizumab) en anti-IL-4 receptor α keten (dupilumab) betreft een

nieuwe selectieve manier om het immuunsysteem in allergie te remmen. Opmerkelijk is dat anti-IgE en anti-IL-5 in subgroepen van astmapatiënten effectief is en in eczeempatiënten niet werkt, terwijl anti-IL-4 receptor  $\alpha$  keten (remt binding van IL-4 en IL-13) in meer patiënten succesvol is. Dit geeft mogelijk aan dat in de chronische allergische aandoeningen de verstoorde Th2 respons pathomechanistisch de grootste rol heeft.

### **Allergie en het immuunsysteem, veranderende inzichten**

Volgens de huidige inzichten staat de Th2 cel centraal in de pathofysiologie van allergische ziekten. In dit inleidende hoofdstuk is de interactie met dendritische cellen, mestcellen en eosinofielen beschreven. Veel van de betrokken cytokinen, maar zeker niet allen, zijn besproken. Hierbij moeten we ons realiseren dat er meerdere (immunologische) wegen naar allergische ziekten kunnen leiden. De betrokkenheid van Th2 cellen bij bijvoorbeeld astma op basis van een virale infectie, sigaretten rook, aspirine, obesitas, inspanningsastma en intrinsiek astma lijkt minder duidelijk, maar blijkt nu te worden gerelateerd aan de eerdergenoemde innate responsen door epitheel en de innate lymfoïde cellen. Daarnaast zijn er nu ook subvormen van astma beschreven waar neutrofiele granulocyten en de in Figuur 2.1 genoemde Th17 cellen een rol spelen. Het is ook steeds duidelijker geworden dat er verschillende onderliggende pathomechanismen een rol spelen bij de ontwikkeling van allergische ziekten. Zo kan astma meer als een overkoepelende term worden gezien met daaronder individuele verschillende pathomechanismen. Dit wordt endotypen genoemd. Idealiter wordt specifieke therapie afgestemd op het endotype van de ziekten en niet de uiteindelijke uitingsvorm.

### **Referenties**

- Akdis CA. Therapies for allergic inflammation: refining strategies to induce tolerance. *Nature Medicine*, 2012; 18:736-749.
- Brusselle GG, Koppelman GH. Biologic Therapies for Severe Asthma. *N Engl J Med*. 2022 Jan 13;386(2):157-171.
- Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med*. 2015 Feb 26;372(9):803-13.
- Howard R, Magnus Rattray M, Prosperi M, Custovic A. Distinguishing Asthma Phenotypes Using Machine Learning Approaches. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015 Jul;15(7):38.
- Kim HY, Dekruyff RH, Umetsu DT. The many paths to asthma: phenotype shaped by innate and adaptive immunity. *Nature immunology*, 2010; 11: 577-584.
- Lambrecht BN, Hammad H, Fahy JV. The Cytokines of Asthma. *Immunity*. 2019 Apr 16;50(4):975-991.
- Proper SP, Azouz NP, Mersha TB. Achieving Precision Medicine in Allergic Disease: Progress and Challenges. *Front Immunol*. 2021 Aug 18;12:720746.
- Rothenberg ME. Transferring allergies in the womb. *Science* 2020 Nov 20; 370: 907-8.
- Rijkers, GT, Kroese, FGM. *Leerboek Immunologie*. Bohn Stafleu van Loghum, Houten, 3de druk 2023.

## 3

# Omgevingsfactoren en het ontstaan van allergieën

*Maurits van Maaren en Monique Gorissen*

## Prevalentie van atopische aandoeningen door de tijd

De eerste onderzoeken naar het voorkomen van hooikoorts werden gedaan door Charles Blackley en Wyman in het Verenigd Koninkrijk in de jaren 1870. In die tijd waren allergische aandoeningen nog maar nauwelijks bekend onder het publiek. In de periode daarna steeg het aantal personen met hooikoorts waarschijnlijk geleidelijk zodat in de jaren 1940 hooikoorts wereldwijd een veel voorkomende aandoening werd. Het voorkomen van astma onder kinderen is gelijkelijk gestegen in de periode 1960- 2000. De sterke stijging van voorkomen van voedselallergie lijkt pas vanaf de jaren 1990 te zijn ingezet. De stijging van de prevalentie van atopische aandoeningen heeft zich voornamelijk plaatsgevonden in welvarende westerse landen.

De sterke stijging in voorkomen van atopische aandoeningen in de westerse wereld de afgelopen decennia valt niet te verklaren door veranderingen in het genoom. Genetisch verschillen we niet veel van de generatie van Blackley en Wyman. De verklaring moet dan ook worden gezocht in invloed van omgevingsfactoren. Toenemend wetenschappelijk bewijs heeft aangetoond, dat een veelheid aan factoren zoals verandering in hygiëne, veranderingen in dieet, introductie van nieuwe allergeen bronnen, hoogte aan blootstelling aan allergeen, verandering in woonomstandigheden, luchtverontreiniging, gebruik van antibiotica, gebruik van schoonmaakmiddelen, verandering van dieet en roken van invloed zijn op de toename van atopische aandoeningen. Inzicht in de invloed van deze omgevingsfactoren is van belang omdat het ook inzicht geeft hoe we allergische aandoeningen kunnen voorkomen.

## De toename van atopische aandoeningen tot 1960 - Hygiëne hypothese

De stijging van het voorkomen van inhalatieallergie verschilt sterk per land en soms binnen een land. Verandering in hygiëne in de westerse wereld is waarschijnlijk een van de belangrijke drijvende krachten achter de stijging van atopische aandoeningen (zie tabel 3.1) in het begin van de 20e eeuw. In grote delen van Afrika, Zuid-Amerika en India komen atopische aandoeningen weinig voor en is ernst van astma minder. In die landen leven veel kinderen nog in omstandigheden die vergelijkbaar zijn met die van West-Europa van 100 jaar geleden. Kinderen komen in contact met rioolwater, lopen blootsvoets, hebben vaak parasitaire infecties, spelen buiten in de modder en leven in nauw contact met vee. Deze kinderen hebben vaak een hoog serum totaal IgE -als gevolg van parasitaire infecties - en laag of geen specifiek IgE tegen inhalatieallergenen. Bij kinderen uit westerse landen is het net andersom.

In de periode 1960 -2000 is er een sterke toename in voorkomen van astma in westerse wereld. Deze kan niet verklaard worden door verandering in hygiëne omdat de meeste veranderingen in hygiëne al waren ingevoerd in de eerste 2 decennia van de vorige eeuw. Een groot aantal factoren zijn aangedragen als mogelijke oorzaak van deze sterke stijging, op basis van deze factoren zijn 2 nieuwe hypothesen ontwikkeld die we hieronder bespreken.

## De toename van atopische aandoeningen na 1960 - Biodiversiteitshypothese

De huidige biodiversiteitshypothese stelt dat contact met de natuurlijke omgeving het menselijk microbiom verrijkt, een gebalanceerd

**Tabel 3.1: Het belang van hygiëne: factoren die waarschijnlijk relevant zijn voor toename van allergische aandoeningen**

---

*Primaire factoren*

- Schoonwater
    - Volledige scheiding tussen drinkwater en afvoer van rioolwater
    - Toevoegen chloor aan water
  - Onbesmette voeding
    - Scheiding van rioolwater landbouw
    - Invoeren van hygiëne regels in abattoirs
  - Irradiatie van parasieten
    - Dragen van schoenen – minder besmetting met hookworm
    - Behandeling water en voedsel – minder besmettingen met *Ascaris* species
    - Niet zwemmen in besmet water – minder besmetting met schistosomiasis
    - Regelmatige anti worm behandelingen
- 

*Secundaire factoren*

- Verminderd contact met boerderijdieren – verminderde blootstelling aan microben
  - Kleinere gezinnen: verminderd transmissie van infecties van oudere naar jongeren kinderen binnen gezin. NB verblijf in kinderdagverblijf kan omgekeerde effect hebben
  - Verminderd blootstelling aan grond bacteriën – kinderen verblijven groot deel van dagbinnenshuis
- 

immuunsysteem bevordert en beschermt tegen allergieën en inflammatoire aandoeningen. We worden beschermd door 2 lagen van biodiversiteit. De microbiota van buitenaf (in de bodem, natuurlijke wateren, planten en dieren) en die van het lichaam (darmen, huid en luchtwegen). De microbiota die ons lichaam bewonen zijn gekoloniseerd vanuit de laag van buitenaf. Afname van commensale ('goedaardige') micro-organismen en kolonisatie met potentieel pathogene micro-organismen leidt tot inadequate uitrijping van het immuunsysteem richting een allergisch fenotype.

Kinderen die opgroeien op het platteland blijken een samenstelling van het darmmicrobioom te hebben wat geassocieerd is met verminderde kans op inhalatieallergie en atopisch eczeem. Uit prospectieve cohortstudies blijkt dat het beschermend effect veruit het sterkst als kinderen voor het eerste levensjaar hieraan

worden blootgesteld. Uit een andere studie blijkt dat ook als zwangere vrouwen aan deze plattelandsomstandigheden blootgesteld zijn, dit leidt tot een afname van astmasymptomen bij hun later geboren kinderen, onagankelijk van blootstelling van het kind. Dit lijkt gemedieerd te worden door een toename van cytokines en regulatoire T-cellen in navelstrengbloed (Shift van Th2 naar Th1 fenotype). Er zijn diverse factoren die bijdragen aan bovenstaande.

*Microbioom en endotoxines*

De partikels in de stallucht die kinderen inademen en wanneer kinderen verontreinigde vingers in hun mond steken is van invloed op het microbioom van de darm en neus. Drinken van onbewerkte melk en inname van vast voedsel beïnvloeden verder de ontwikkeling van het microbioom.



Ook zijn sterke verbanden gevonden tussen hoge blootstelling aan lipopolysacharide (LPS), een endotoxine, in de matras en verlaagde kans op ontwikkelen van astma. LPS is een celwandbestanddeel van gram negatieve bacteriën bestaande uit een lipide en een polysacharide. Hoge concentraties van LPS worden aangetroffen in stallen met vee. Hutterites en Amish leven op eenvoudige wijze in agrarische kolonies in de Verenigde staten. In tegenstelling tot Amish gebruiken Hutterites moderne landbouwtechnieken en machines. In een studie waarbij de kinderen van de Amish gemeenschap in de Amerikaanse staat Indiana werden vergeleken met de kinderen van de Hutterite gemeenschap in de Zuid Dakota bleek de hoeveelheid endotoxines 6,8 keer hoger te zijn in de woningen van de Amish terwijl de prevalentie van astma bij de Amish kinderen 4 keer lager was. Ook in andere studies is gevonden dat de kans op krijgen van astma kleiner is bij blootstelling aan een hogere hoeveelheid endotoxines, en bestanddelen van schimmels en gisten in het stof aanwezig in de woning. In sommige studie is er geen effect op kans op astma en blootstelling aan enkel microbiel bestanddeel maar alleen bij blootstelling aan een combinatie van microbiële factoren. Tenslotte is de hoogte van de blootstelling nog van invloed: een gemiddelde blootstelling aan endotoxines geeft een hogere kans en een hoge blootstelling een lagere kans op krijgen van astma.

Frequent antibiotica gebruik voor de leeftijd van 2 jaar leidt tot verstoord darmmicrobioom en is geassocieerd met verhoogde kans op atopisch eczeem. Aanwezigheid van bepaalde micro-organismen in het microbioom bij kinderen met koemelkallergie van 3-6 maanden is geassocieerd met grote kans op verdwijnen van koemelk allergie op leeftijd van 8 jaar. Toename van het aantal soorten micro-organismen in de darmen is geassocieerd met sterke afname van sensibilisatie voor voedselallergenen op de leeftijd van 1 jaar.

Voeding wordt verteerd en de metaboliëten beïnvloeden direct de uitrijping en activiteit van het immuunsysteem en indirect de samenstelling van het microbioom en de metabole activiteit van de micro-organismen. Micro-organismen

zijn op zichzelf weer van invloed op de vertering en opname van voedingsstoffen. Metaboliëten die van invloed zijn op het immuunsysteem, zijn verteerbare en onverteerbare koolhydraten, korte- en lange keten vetzuren, antioxidantia, ketonen en biogene amines.

Een dieet rijk aan yoghurt, vis, groente en fruit in het eerste levensjaar leidt tot een darmmicrobioom wat geassocieerd met kleinere kans op sensibilisaties voor voedsel- en inhalatieallergenen op de leeftijd van 1 jaar. Darmbacteriën fermenteren vezels waarbij kleine keten vetzuren (Small Chain Fatty Acids: SCFA) vrijkomen. Er is een directe relatie tussen inname van hoeveelheid vezels en hoeveelheid SCFA's in de ontlasting en tussen een heel hoge hoeveelheid SCFA's in de ontlasting op de leeftijd van 1 jaar en kans op sensibilisatie voor voedsel- en inhalatieallergenen op leeftijd van 3 tot 6 jaar. SCFA's in de darm reguleren de omvang en functies van regulatoire T-cellen (T-regs) in het colon. De aanname is dat een vezelrijk dieet op heel vroege leeftijd, leidt tot grote hoeveelheid SCFA's in de darm die aanze[n] tot aanmaak van grotere hoeveelheid regulatoire T-cellen die de kans op allergisch reageren op voedselallergenen onderdrukken. Omgekeerd zijn er associaties gevonden tussen dieet rijk aan vet en/of obesitas en verhoogde kans op ontwikkelen van voedselallergie in muizen. Als dit ook voor mensen opgaat dan zou een vetarm dieet gunstig kunnen zijn op ontwikkelen van allergie.

Zo zijn er verschillende gunstige en ongunstige effecten gevonden van de verschillende voedsel- metaboliëten die direct en indirect via de samenstelling en diversiteit van het darm microbioom van invloed zijn op uitrijping en functie van het immuunsysteem. Deze effecten zijn voornamelijk gevonden in muismodellen waarbij muizen een bepaalde extreme voeding kregen. Hoe het voedingspatroon van een individu via een ingewikkeld samenspel tussen metaboliëten en microbioom de uitrijping en functie van immuunsysteem beïnvloed en de kans op krijgen van een atopische aandoening bepaald moet nog grotendeels ontrafeld worden.

Het microbioom beïnvloed in belangrijke mate

de ontwikkeling van het immuunsysteem. Het microbioom van de darm is het grootste in het lichaam. Het darm microbioom ontwikkeld zich in 3 fases: 1) ontwikkelingsfase 2) transitiefase en 3) stabiele fase. De ontwikkelingsfase begint wanneer het ongeboren kind in aanraking komt met vaginale micro-organismen tijdens de bevalling. Kinderen die via een keizersnede worden geboren hebben microbioom die wat betreft samenstelling meer lijkt op het huid microbioom van de moeder. De transitiefase begint wanneer het kind vaste voeding begint te eten waardoor de samenstelling en de functie van het microbioom verandert. De samenstelling kan tot in de volwassenleeftijd veranderen onder invloed van dieet, blootstelling aan omgevingsfactoren, gebruik van antibiotica en medicatie. Echter de functie van het microbioom verandert in die periode nauwelijks als gekeken wordt naar expressie van microbiële genen in monsters van het microbioom van darm, vandaar dat dit de stabiele fase wordt genoemd. Mogelijk is dit een van de verklaringen waarom aanleg voor atopische aandoeningen zich al op zeer jonge leeftijd ontwikkelen, en interventies bedoeld om het microbioom gunstig te beïnvloeden weinig effect hebben op latere leeftijd.

### *Blootstelling aan allergenen*

Het verband tussen de hoogte aan blootstelling aan allergenen en de kans op allergie is niet lineair. In een geboortecohort hadden kinderen met de hoogste en de laatste gemiddelde blootstelling aan huisstofmijt over een periode van 5 jaar, de laagste kans op ontwikkelen van sensibilisatie voor huisstofmijten en astma op de leeftijd van 5 jaar. Het verband tussen kans op allergie en blootstelling aan allergenen lijkt ook nog weer beïnvloed te worden door de mate van gelijktijdige blootstelling aan microbiële en schimmelbestanddelen. In een studie gaf een intermediaire blootstelling aan huisstofmijt de grootste kans op sensibilisatie bij kinderen, maar de kans bij dezelfde blootstelling was lager bij kinderen die opgroeiden op de boerderij en hoge blootstelling hadden aan endotoxinen. Anders gezegd verloopt het verband tussen huisstofmijt blootstelling en de kans op huisstofmijtallergie klokvormig en is deze afgevlakt als er een hoge

blootstelling is aan microbiële bestanddelen. Vroege introductie van hoog allergene voeding zoals kippenei, noten en pinda bij kinderen met verhoogd risico op ontwikkelen van voedselallergie – kinderen met atopisch eczeem en uit atopische families – leidt juist tot sterke afname van ontwikkelen van voedselallergie. Cruciaal is wel dat de hoog risico voeding nog (ruim) voor het eerste levensjaar wordt geïntroduceerd en regelmatig wordt ingenomen. Naarmate het eczeem ernstiger is, of minder goed behandeld wordt en naarmate langer gewacht wordt met introductie van hoog allergenen voeding vergroot dat de kans dat de het atopische kind allergisch is geworden voor deze voeding. Waarschijnlijk komt het omdat het kind in de tussentijd ongemerkt blootgesteld is via de huid of de luchtwegen aan lage hoeveelheden voedselallergenen en gesensibiliseerd is geraakt omdat de allergenen in een pro-inflammatoire omgeving gepresenteerd werden aan het immuunsysteem.

Ook is er in observationeel onderzoek een relatie gezien tussen de diversiteit in de voeding en verminderde kans op sensibilisatie hiervoor. Echter, dit is nog niet bewezen middels RCT's. Toch wordt internationaal het nastreven van een zo divers mogelijk dieet aangeraden, ook omdat er geen nadelig effect van bekend is.

### *Vitamine D*

Vitamine D-deficiëntie heeft een grote invloed op het microbioom, de compositie hiervan verandert en ook de integriteit van de epitheliale barrière. Ook heeft het een invloed op het immuunsysteem via de vitamine D-receptor. Veel hieromtrent moet nog opgehelderd worden. Voor de praktijk is over het effect van vitamine D-suppletie op atopische aandoeningen nog onvoldoende bekend.

### *Klimaatverandering en allergieën*

Een van de gevolgen van de klimaatverandering is toename van aantal patiënten met en ernst van allergische aandoeningen. Klimaatverandering en luchtverontreiniging leidt tot snellere groei en verdere verspreiding van allergene plantensoorten, toename van productie van pollen



en hogere concentraties allergenen in pollen. Als gevolg van hogere CO<sub>2</sub> concentratie in de atmosfeer produceren planten meer en vroeger in het jaar pollen waardoor jonge patiënten vroeger in het leven al rhinoconjunctivitis kunnen ontwikkelen, eerder in het jaar de symptomen al beginnen en symptomen ernstiger zijn. De jaarlijkse en uitgebreide bosbranden leiden tot hoge concentraties fijnstof in de atmosfeer waardoor patiënten met astma vaker exacerbaties krijgen.

Een veranderd klimaat leidt tot toename van aantal hittegolven, stormen, periodes met droogte en extreme regenval, overstromingen en bosbranden. Dit kan op zichzelf de mate en effecten van luchtverontreiniging als gevolg van menselijke activiteit en afkomstig van biologische bronnen (bosbranden) verhogen door toename van fijnstof, stikstof, ozon en broeikasgassen in de atmosfeer. Dit leidt tot een zichzelf versterkend proces. Deze veranderingen leiden potentieel niet alleen in toename van aantal allergieën maar ook in auto-immuunziekte, cardiovasculaire en respiratoire ziekten. Jonge kinderen, ouderen en zwangere, mensen met slechte algemene gezondheid en die leven in slechte socio- economische omstandigheden zijn het kwetsbaarst voor deze veranderingen.

### **De toename van atopische aandoeningen na 1960 - Epitheliale barrière hypothese**

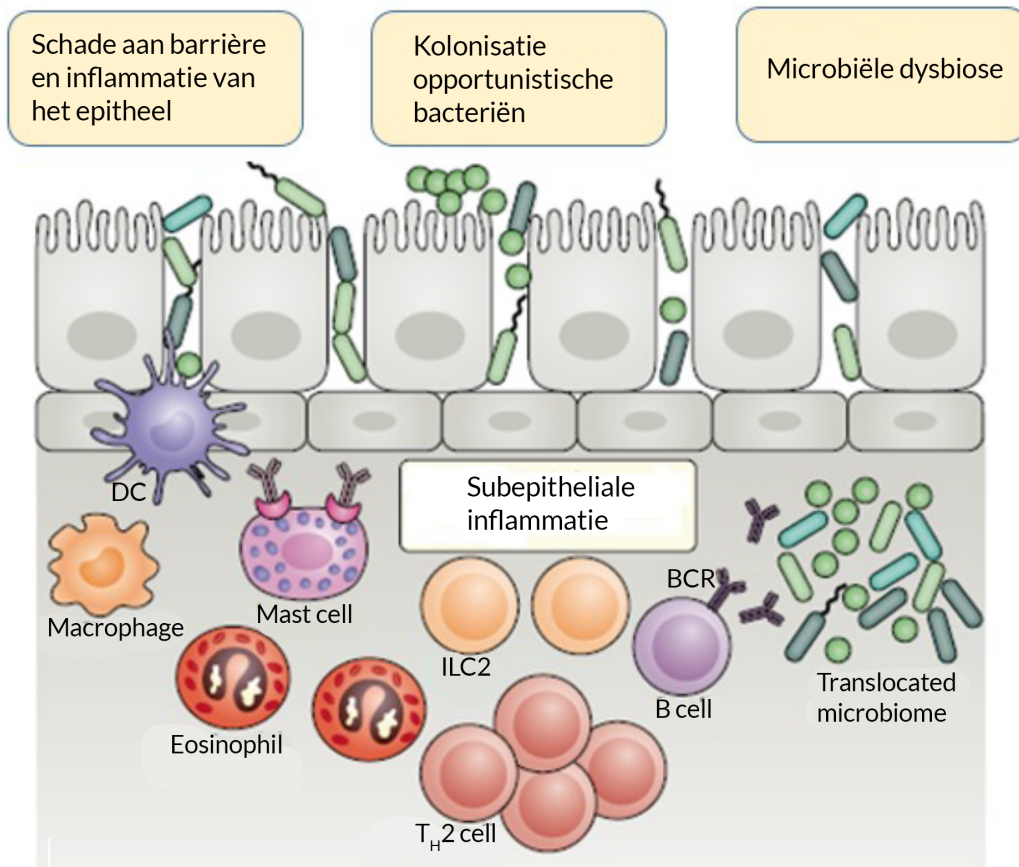
De barrière hypothese schrijft de toename in prevalentie van deze allergische aandoeningen toe aan een 'lekkende' barrière. Er zijn aanwijzingen dat verandering in leefstijl en toename van luchtverontreiniging leidt tot blootstelling aan stoffen die de barrièrefunctie van het epitheel van de huid, darmmucosa en luchtwegen negatief beïnvloeden. Deze epitheliale barrière is ook verstoord in aangedane organen in patiënten met astma, allergische rhinitis en atopische dermatitis.

Een zeer groot aantal stoffen beschadigen de epitheliale barrière: bepaalde huisstofmijtallergenen, bepaalde bacteriën en schimmels, virussen, toxines en proteolytische enzymen aanwezig in afwas en schoonmaakmiddelen en desinfecteermiddelen, surfactants en emulgators die zijn toegevoegd aan

voedingsmiddelen, sigarettenrook, uitlaatgassen, ozon, en microplastics. In studies is aangetoond dat wasmiddelen zelfs bij lage concentraties direct de epitheliale barrièrefunctie verstoren van de huid en luchtwegen. In naspoelvoeistof net gewassen kleding zijn nog actieve bestanddelen aantoonbaar die de barrière kunnen beschadigen. Blootstelling aan al deze substanties tegelijk kan een synergistisch effect geven. De epitheliale barrière van de darm en luchtwegen bestaat uit epitheelcellen die met tight junctions aan elkaar zijn verbonden. Aan het buitenoppervlak zitten micro-organismen en mucus. Epitheelcellen produceren antimicrobiële peptiden, cytokines en chemokines die omliggende cellen kunnen activeren en rekruteren.

De epitheliale barrière is daarom niet alleen een fysieke barrière. De barrière reguleert ook de chemische en immunologische processen. Een doorlaatbare barrière leidt tot inflammatie en dit kan leiden tot verdere verstoring van de barrière via een vicieuze cirkel. Via een geopende barrière kunnen pathogene micro-organismen, toxines en allergenen makkelijke doordringen tot in het subepitheliale weefsels. De immuunrespons van het epitheel op deze translocatie van micro-organismen leidt tot chronische inflammatie en een disbalans van het microbiom. Eenmaal beschadigd epitheel kan zichzelf niet goed regenereren in omgeving waar ontsteking is. De chronische inflammatie en activatie van T-helper 2 cellen in huid en slijmvliezen als gevolg van een lekkende barrière kan het onderliggende mechanisme zijn achter de atopische mars waarbij atopische dermatitis gevolgd wordt door voedselallergie, astma, eczeem en rhinitis (zie ook Figuur 3.1).

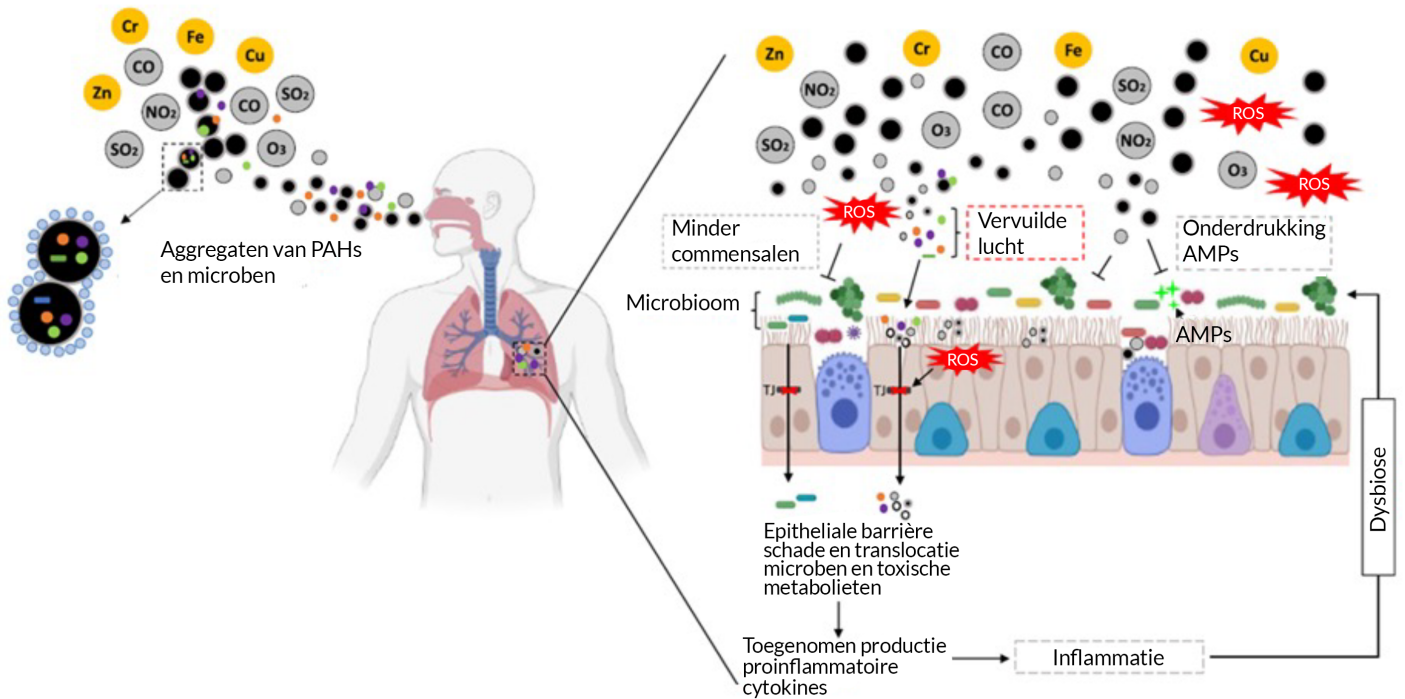
Elke dag ademt een volwassene 10.000 liter lucht in met daarin 10<sup>4</sup> - 10<sup>6</sup> bacteriën per m<sup>3</sup> lucht. Inademen van verontreinigde lucht en grote hoeveelheden fijnstof (deeltjes kleiner dan 2,5 micrometer) beïnvloeden de samenstelling van het luchtwegmicrobiom (Figuur 3.2). Inademen van vervuilde lucht is geassocieerd met verhoogde kans op astma op de kinderleeftijd. In studies waarbij in luchtsamples genomen tijdens periodes met ernstige smog in Beijing is aangetoond is dat er een directe positief verband is tussen de hoeveelheid



**Figuur 3.1.** Blootstelling aan barrière verstorende middelen of genetische defecten in barrière moleculen leidt tot kolonisatie van opportunistische pathogenen en inflammatie van het epitheel.

Microbiële dysbiose en translocatie van commensalen en pathogenen over de epitheliale barrière leidt tot een type 2 immuun respons. Deze respons wordt gekarakteriseerd door een dominantie van Th2 helper cellen en type 2 innate lymfoïde cellen (ILC2). Mestcellen, macrofagen en B-cellen zijn ook betrokken in deze reactie. Het epitheel kan niet goed genezen en de barrière blijft open waardoor een vicieuze cirkel ontstaat van dysbiose en chronische inflammatie.

Bron: Akdis et al. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nat Rev Imm* 2021;21:739-12



**Figuur 3.2.** Interactie tussen luchtvervuiling en het microbioom in het respiratoire tractus.

Inhalatie van vervuilde lucht introduceert een mix van gassen, polycyclische aromatische hydrocarbonverbindingen (PAHs) en microorganismen in de luchtwegen. Dit induceert de productie van vrije zuurstof radicalen wat kan leiden tot de dood van de commensalen en epitheel/ barrière schade. Pathogene microorganismen kunnen de luchtwegen makkelijker invaderen door de beschadigde barrière en verminderde lokale afweer. Dit hele proces leidt tot chronische inflammatie en dysbiose.

AMP: antimicrobiele peptiden TJ: tight junctions, CO: koolstofmonooxide NO<sub>2</sub>: stikstofdioxide O<sub>3</sub>:ozon, So<sub>2</sub> zwafeldioxide

fijnstof en de hoeveelheid pathogene respiratoire micro-organismen in de lucht zoals *Pseudomonas*, *Moraxella*, *Micrococcus*, *Streptomyces*, en *Bacillus*. Vroege kolonisatie *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella Catarrhalis*, en *Haemophilus Influenzae* is geassocieerd met toename van totaal IgE en bloed eosinofilie. In een andere studie bleek dat bacteriële luchtweginfecties geassocieerd zijn met acute episodes van piepende ademhaling bij kinderen. Bacteriële kolonisatie kan daarom een oorzaak zijn in de ontwikkeling van astma op de kinderleeftijd.

Inademing van uitlaatgassen en fijnstof leidt via oxidatieve stress tot afname van antimicrobiële peptiden en verstoring van integriteit van luchtwegepitheel waardoor micro-organismen en toxische stoffen makkelijker de long binnendringen. Tevens leidt oxidatieve stress tot verandering van lokale pH, lokale beschikbaarheid van zuurstof en daarmee veranderde groeiomstandigheden voor

micro-organismen. Pathogene micro-organismen die met vervuilde lucht worden ingeademd, worden geklaard door afvoeren van slijm door wuivende beweging van trilharen richting de keel en neus. Luchtverontreiniging leidt tot verhoogde slijm productie en verstoorde trilhaarslag waardoor de klaring minder effectief is en de kans op infecties vergroot is. Als gevolg van deze processen kan inademen van vervuilde lucht leiden tot vroege kolonisatie van deze pathogene micro-organismen in de luchtwegen.

De barrièrehypothese verklaart ook waarom de prevalentie van atopische aandoeningen pas recent enorm toegenomen is ver nadat overheden maatregelen hebben getroffen voor verbeteren van hygiëne voor de algemene bevolking zoals het bouwen van waterzuiveringsinstallaties. Het lijkt er op dat toenemend gebruik van antibiotica, schoonmaakmiddelen en desinfectantia, en toenemende luchtverontreiniging de belangrijkste

drijfkrachten zijn.

## Conclusie

Omgevingsfactoren hebben, naast genetische constitutie, een grote invloed op het staan van allergieën. Onze veranderde leefstijl in de afgelopen 150 jaar heeft geleid tot een enorme toename in de prevalentie van allergieën. Inmiddels is er veel bekend over hoe deze veranderingen direct en indirect leiden tot deze toename. Het lijkt erop dat het immuunsysteem vooral in het eerste levensjaar in contact dient te komen met zo divers mogelijke natuurlijke prikkels. Daarnaast moet het contact met schoonmaakmiddelen/desinfectantia/verontreiniging/antibiotica verder omlaag om de trend van toename van allergieën te doorbreken. Hoog-allergene voeding dient vroeg geïntroduceerd te worden. Voor de ouders en patiënt kan dit vooralsnog praktisch worden samengevat in de nastreven van gezonde en gevarieerde voeding, hoog allergene voeding tijdig introduceren, het vermijden van blootstelling aan fijnstof, het beperken van blootstelling aan desinfectans, detergentia en antibiotica, en het nastreven van ruim contact met 'drab' en dieren. Aan allen de taak om bij te dragen klimaatverandering tegen te gaan.

## Referenties

Aguilera AC, Dagher IA, Kloepfer KM. Role of the Microbiome in Allergic Disease Development. *Curr Allergy Asthma Rep* 2020;20:44.

Akdis CA. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nature Reviews Immunology* 2021;21:739-51.

Asher MI, García-Marcos L, Pearce NE, Strachan DP. Trends in worldwide asthma prevalence. *Eur Respir J* 2020;56:2002094.

Azad MB, Konya T, Guttman DS, Field CJ, Sears MR, et al. Infant gut microbiota and food sensitization: associations in the first year of life. *Clin Exp Allergy* 2015;45:632-43.

Bisgaard H, Hermansen MN, Buchvald F, Loland L, Halkjaer LB, et al. Childhood asthma after bacterial colonization of the airway in neonates. *N Engl J Med* 2007;357:1487-95.

Bisgaard H, Hermansen MN, Bonnelykke K, Stokholm J, Baty F, et al. Association of bacteria and viruses with wheezy episodes in young children: prospective birth cohort study. *BMJ* 2010;341.

Blackley CH. Experiments and researches on the causes of nature of catarrhus aestivas. London: Balliere; 1873.

Braun-Fahrländer C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002;347:869-77.

Bunyavanich SM, Berin S. Food Allergy and the Microbiome: Current Understandings and Future Directions. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144:1468-77.

Bunyavanich S, Shen N, Grishin A, Wood R, Burks W, et al. Early-life gut microbiome composition and milk allergy resolution. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:1122-30.

Czarnowicki T, Krueger JG, Guttman-Yassky E. Novel concepts of prevention and treatment of atopic dermatitis through barrier and immune manipulations with implications for the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1723-34.

Deckers J. Protection against allergies: Microbes, immunity, and the farming effect. *Eur J Immunol* 2021; 51:2387-98.

Douwes J, Cheng S, Travier N, Cohet C, Niesink A, McKenzie J, et al. Farm exposure in utero may protect against asthma, hay fever and eczema. *Eur Respir J* 2008;32:603-11.

Frei R, Lauener P, Cramer R, O'Mahony. Microbiota and dietary interactions – an update to the hygiene hypothesis? *Allergy* 2012;67:451-61.

Han H, Roan F, Ziegler S F. The atopic march: current insights into skin barrier dysfunction and epithelial cell- derived cytokines. *Immunol Rev* 2017;278:116-30.

Hussain M, Bonilla-Rosso G, Kwong Chung CKC, Bariswyl L, et al. High dietary fat intake induces a microbiota signature that promotes food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2019;144:157-70.

Karvonen AM, Hyvärinen A, Rintala H, Korppi M, Täubel U, et al. Quantity and diversity



- of environmental microbial exposure and development of asthma: a birth cohort study. *Allergy* 2014;69:1092–101.
- Loss G, Bitter S, Wohlgensinger J, Frei R, Roduit C, Genuneit J, et al. Prenatal and early-life exposures alter expression of innate immunity genes: the PASTURE cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:523–30.
- Lunjani N, Satitsuksanoa P, Lukasik Z, Sokolowska M, Eiwegger T. Recent developments and highlights in mechanisms of allergic diseases: microbiome. *Allergy* 2018;73:2314–27.
- von Mutius E. The “Hygiene Hypothesis” and the Lessons Learnt From Farm Studies. *Front Immunol*. 2021.
- Platts-Mills TAE. The allergy epidemics: 1870-2010 *J Allergy Clin Immunol* 2015;136:3-13.
- Riedler J, Braun-Fahrländer C, Eder W, Schreuer M, Waser M, et al. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross-sectional survey. *Lancet* 2001;358:1129–33.
- Roduit C, Frei R, Ferstl R, Loeliger S, Westermann P, et al. High levels of butyrate and propionate in early life are associated with protection against atopy. *Allergy* 2019;74:799–809.
- Schram-Bijkerk D, Doekes G, Boeve M, Douwes J, Riedler J. Nonlinear relations between house dust mite allergen levels and mite sensitization in farm and nonfarm children. *Allergy* 2006;61: 640–7.
- Schram-Bijkerk D, Doekes G, Douwes J, Boeve M, Riedler J, et al. Bacterial and fungal agents in house dust and wheeze in children: the PARSIFAL study. *Clin Exp Allergy* 2005;35:1272–8.
- Schaub B, Liu J, Höppler S, Schleich I, Huehn J, et al. Maternal farm exposure modulates neonatal immune mechanisms through regulatory T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:774-82.
- Smith PM, Howitt MR, Panikov N, Michaud M, Gallini CA, Bohlooly YM, et al. The microbial metabolites, short-chain fatty acids, regulate colonic Treg cell homeostasis. *Science* 2013;341:569–73.
- Soyka MB, et al. Defective epithelial barrier in chronic rhinosinusitis: the regulation of tight junctions by IFN- $\gamma$  and IL-4. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1087–96.
- Stein MM, Hrusch CL, Gozdz J, Igartua C, Pivniouk V, et al. Innate immunity and asthma risk in Amish and Hutterite farm children. *N Engl J Med* 2016;375:411–21.
- Sugita K, et al. Type 2 innate lymphoid cells disrupt bronchial epithelial barrier integrity by targeting tight junctions through IL-13 in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol* 2018;141:300-10.
- Tan J, McKenzie C, Vuillermin PJ, Goverse G, Vinuesa CG, et al. Dietary Fiber and Bacterial SCFA Enhance Oral Tolerance and Protect against Food Allergy through Diverse Cellular Pathways. *Cell Rep* 2016;15:2809-24.
- Tovey ER, Almqvist C, Li Q, Crisafulli D, Mark GB. Nonlinear relationship of mite allergen exposure to mite sensitization and asthma in a birth cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:114-8.
- Wang M, et al. Laundry detergents and detergent residue after rinsing directly disrupt tight junction barrier integrity in human bronchial epithelial cells. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143:1892–903.
- Xian M. et al. Anionic surfactants and commercial detergents decrease tight junction barrier integrity in human keratinocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2016;138:890-3.
- Xiao C, et al. Defective epithelial barrier function in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:549–6.

## 4

# Patiëntgerichte consulten in de kinderallergologie

*Paul Brand, Monique Gorissen, Ted Klok*

## Deel 1: principes van patiëntgerichte consultvoering

### Inleiding

Bij ieder consult heeft de kinderarts twee centrale taken. Ten eerste moet de kinderarts de diagnose stellen die de klachten van het kind het beste kan verklaren en daarvoor dan de meest passende therapie voorstellen (de medisch-inhoudelijke kant). Ten tweede moet de hulpvraag van kind en ouders goed in kaart gebracht en zoveel mogelijk beantwoord worden. Zeker bij kinderallergologische consulten lopen deze twee taken niet altijd parallel, omdat er bij patiënten en hun ouders relatief vaak sprake is van misconcepties (zoals: eczeem wordt veroorzaakt door voedselallergie, of: met een bloedtest kun je allergie aantonen) of angsten (bijvoorbeeld de angst om dood te gaan aan een voedselallergie, of angst voor bijwerkingen van hormoonzalf). Om kinderen met allergische problemen en hun ouders goed te kunnen helpen is het cruciaal om zulke denkbeelden en overtuigingen helder te krijgen tijdens het consult, er begrip voor te tonen en passende ondersteuning te bieden. Deze benadering, waarbij de arts met de patiënt en diens ouders een partnership aangaat om te bewerkstelligen dat de beslissingen die genomen worden aansluiten bij de wensen, behoeften en voorkeuren van patiënt en ouders, en waarbij patiënten en hun ouders adequaat worden voorgelicht en begeleid om zelf zo goed mogelijk het probleem van het kind te kunnen managen, staat bekend als patiëntgerichte (of persoonsgerichte) zorg. Er zijn sterke aanwijzingen dat patiëntgerichte zorg leidt tot grotere tevredenheid over het consult bij kind en ouders, hogere therapietrouw en daardoor betere uitkomsten van zorg. Artsen die zich trainen in

patiëntgerichte consultvoering ervaren doorgaans prettiger gesprekken met patiënten en ouders, wat bijdraagt aan hun werkplezier.

### Vier gewoonten van patiëntgerichte zorg

De grootste gezondheidszorgorganisatie in de Verenigde Staten, Kaiser Permanente, heeft voor de training van al haar artsen in patiëntgerichte zorg het zogenaamde *Four Habits model* ontwikkeld: 4 gewoonten die artsen kunnen toepassen in een consult om aan patiëntgerichte zorg te doen (Tabel 4.1).

#### *Gewoonte 1: Investeer in het begin*

De opening van een consult is belangrijk om contact te maken en het vertrouwen van kind en ouders te winnen. Artsen kunnen dat bevorderen door kind en ouders hartelijk te begroeten en op hun gemak te stellen door over koetjes en kalfjes te praten voordat de medisch-inhoudelijke aspecten besproken worden. Vervolgens stelt de arts samen met patiënt en ouders de agenda van het consult op: wat is de vraag waarmee kind en ouders komen, en wat willen ze met het consult bereiken? Die vraag kan heel eenduidig zijn, bijvoorbeeld na een eerste allergische reactie op voeding de vraag waar het kind precies allergisch voor is. Maar de vraag kan ook duiden op een veel voorkomende misconceptie, zoals: welke allergie veroorzaakt het eczeem van mijn kind? De arts kent in zo'n geval de eindconclusie eigenlijk al: het eczeem heeft geen allergische oorzaak. Je kunt dan gewoon starten met anamnese en lichamelijk onderzoek en die conclusie pas daarna delen. Vanuit het perspectief van patiëntgerichtheid is het aanbevelenswaardig om aan het begin van het consult al met kind en ouders te bespreken dat je die vraag vaker krijgt, dat vaak de conclusie is dat er geen allergie is, maar

Tabel 4.1: Gewoonten voor een patiëntgericht kinderallergologisch consult

Gewoonte	Gedrag van arts
1. <b>Investeer in begin van consult</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Laat merken patiënt en ouders te kennen, of goed op de hoogte te zijn van de voorgeschiedenis</li> <li>• Begroet patiënt en ouders hartelijk</li> <li>• Praat over koetjes en kalfjes</li> <li>• Stelt vooral open vragen</li> <li>• Moedigt uitweiden over zorgen en vragen van patiënt aan</li> <li>• Stelt samen met patiënt agenda voor consult op</li> </ul>
2. <b>Breng patiëntenperspectief in kaart</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Toont interesse in hoe patiënt en ouders het probleem ervaren</li> <li>• Vraagt naar doel van het consult voor patiënt en ouders</li> <li>• Toont belangstelling voor de impact van het probleem op het leven van patiënt en ouders</li> </ul>
3. <b>Toon empathie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Moedigt uiten van emoties door patiënt en ouders aan</li> <li>• Erkent en respecteert gevoelens van patiënt en ouders</li> <li>• Helpt patiënt en ouders om gevoelens te uiten en te omschrijven</li> <li>• Toont effectief non-verbaal gedrag</li> </ul>
4. <b>Investeer in einde van consult</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geeft informatie die aansluit bij het patiënten perspectief</li> <li>• Geeft patiënt en ouders tijd om informatie op te nemen</li> <li>• Gebruikt weinig jargon en legt gebruikt jargon uit</li> <li>• Legt reden voor diagnostiek en behandeling uit</li> <li>• Checkt of informatie overgekomen en begrepen is</li> <li>• Moedigt deelname van patiënt en ouders aan besluitvorming aan</li> <li>• Verkent of behandelvoorstel acceptabel is voor kind en ouders</li> <li>• Verkent mogelijke barrières voor het uitvoeren van het behandelplan</li> <li>• Moedigt stellen van vragen door kind en ouders aan</li> </ul>

dat je graag het consult wilt gebruiken om met kind en ouders zorgvuldig te evalueren of dat bij hun kind ook het geval is (of anders kan zijn). Dan laat je merken dat je als arts de zorg van kind en ouders serieus neemt en dat je hier in het consult zorgvuldig aandacht aan gaat besteden.

Aansluitend bespreekt de arts met kind en ouders hoe het consult er uit gaat zien: hoeveel tijd er beschikbaar is, of er bijvoorbeeld huidtesten of bloedonderzoek kunnen volgen, en of er andere hulpverleners betrokken worden.

- **Tip:** vraag aan het begin al naar het gezin, het werk van ouders en of atopische ziekten in de familie voorkomen. Dat geeft soms al duidelijk

weer hoe ouders de problemen beleven.

#### *Gewoonte 2: breng patiënten perspectief in kaart*

De arts toont oprechte belangstelling om zo goed mogelijk te begrijpen wat de allergische klachten van het kind voor het kind zelf en voor de ouders betekenen, en welke impact de klachten hebben op het dagelijks leven van het gezin. Zo kunnen slaapproblemen bij eczeem forse impact hebben op het functioneren en het humeur van ouders. Wat betekenen de klachten voor het kind op school, bij het spelen bij vriendjes, bij het sporten? Welke beperkingen leggen ouders hun kind (en zichzelf) op vanwege de klachten? Vraag ook naar wat ouders en kind zelf al gedaan hebben om de

allergische klachten te verminderen, ook met alternatieve en complementaire behandelwijzen.

- **Tip:** om de risico's van voedselallergie (vooral bij kinderen met anafylaxie) in perspectief te plaatsen kun je de vergelijking maken met autorijden: dat doen we dagelijks zonder angst, met veiligheidsmaatregelen. Kinderen met voedselallergie hebben een grotere kans om te overlijden in het verkeer dan aan hun voedselallergie. Je kunt dan bijvoorbeeld zeggen 'Ik wil graag samen met jullie de angst en zorgen over een ernstige reactie in overeenstemming brengen met het daadwerkelijke risico en wil graag met jullie bespreken wat daarbij kan helpen' (bijvoorbeeld een gesprek met een psycholoog of een voedselprovocatie in het ziekenhuis).

#### *Gewoonte 3: toon empathie*

Een (verdenking op) voedselallergie leidt bij veel ouders en kinderen tot angst. Negatieve emoties zoals angst en onmacht vragen om serieuze aandacht van de arts. Het erkennen van en begrip tonen voor zulke emoties draagt bij aan betere coping door ouders en aan een betere kwaliteit van

leven van de gezinsleden. De arts toont daarom gedurende het gehele consult begrip en respect voor de emoties van kind en ouders, zowel verbaal als non-verbaal. Onderzoek laat zien dat het effectief uiten van empathie door de arts van grote invloed is op de tevredenheid van patiënten met het consult, en hun bereidheid om de adviezen van de arts over te nemen en uit te voeren. Patiënten willen vooral gehoord en serieus genomen worden.

#### *Gewoonte 4: investeer in het einde van het consult*

In deze fase van het consult gaat het vooral om het geven van informatie en voorlichting over het probleem van het kind, en om het maken van vervolgspraken over diagnostiek, behandeling en follow-up.

Veel artsen geven de uitleg over de ziekte en de behandeling vaak in de vorm van een (lange) monoloog. Bij deze methode blijft ongeveer slechts een zesde van de gegeven informatie bij de patiënt en diens ouders hangen. Er zijn drie methoden om informatie en voorlichting te geven waarvan is aangetoond dat de retentie van informatie bij patiënten groter is (tabel 4.2). Al deze methoden zijn interactief: patiënt en ouders worden dus

**Tabel 4.2: Patiëntgerichte methoden voor het geven van informatie en voorlichting aan patiënten en hun ouders**

Methode	Toelichting
<b>Toestemmingsmethode</b>	De arts vraagt de patiënt om toestemming om informatie over een bepaald onderwerp te geven. Bijvoorbeeld: "Vindt u het goed dat ik u vertel wat we uit onderzoek weten over bijwerkingen van hormoonzalven?" Door toestemming te geven staan ouders meer open voor de informatie dan wanneer de arts de informatie zonder toestemming geeft.
<b>Brokkenmethode</b>	De arts geeft informatie in korte zinnen en eenvoudige bewoordingen. Na elk stukje informatie checkt de arts of de patiënt de informatie heeft begrepen en of er vragen zijn. Aan de non-verbale reacties van patiënt en ouders merkt de arts of er weerstand optreedt – als dit het geval is, verdient deze aandacht. Mensen nemen geen informatie aan als ze er niet voor open staan.
<b>Uitlokmethode</b>	De arts vraagt de patiënt en ouders wat deze het liefste willen weten over de ziekte en de behandeling, of wat de patiënt en ouders er al over weten. De arts geeft alleen informatie in antwoord op vragen van patiënt en ouders.



actief betrokken bij de voorlichting.

- **Tip:** geef geen ongevraagd advies. Dit wordt vrijwel nooit opgevolgd.

Stem af of kind en ouders zich kunnen vinden in je diagnose. Stel gezamenlijke doelen, bijvoorbeeld geen beperking bij inspanning bij astma, geen jeuk en slaapproblemen bij eczeem, helder krijgen waarvoor het kind allergisch is en een passend plan voor dieet en noodplan voor bijvoorbeeld school. Vraag expliciet naar opvattingen over medicatie, met name bij inhalatie steroïden en hormoonzalfen. Uit onderzoek weten we dat het geven van feitelijke informatie maar weinig bijdraagt aan reductie van angst. Toch kan het geven van feitelijke informatie erg nuttig zijn om samen met ouders de balans op te maken tussen de voor- en nadelen van een behandeling (zoals hormoonzalf voor eczeem). Neem samen met ouders en kind een besluit over de behandeling. Gedeelde besluitvorming (samen beslissen) draagt bij aan grotere tevredenheid van patiënten over het consult en hogere therapietrouw. Leg het behandelplan vast, niet alleen in het dossier, maar ook in een hand-out voor kind en ouders. Geef altijd de gelegenheid tot het stellen van aanvullende vragen.

## **Deel 2: Tips voor het allergologisch consult bij kinderen met eczeem of gastro-intestinale klachten**

Regelmatig wordt een allergologisch consult aangevraagd voor kinderen met eczeem of gastro-intestinale klachten, waarbij ouders vaak de vraag hebben of er sprake is van een allergie, of nog specifiekere 'waar het kind allergisch voor is' (zie casus in box 1). Bij het lezen van de verwijfsbrief ontstaat vaak al het vermoeden dat er voor de klacht geen duidelijke allergische oorzaak gevonden zal worden. Uitdaging is om deze consulten op een bevredigende wijze te laten verlopen, zowel voor ouders als artsen. Toepassen van de basisprincipes van patiëntgerichte consultvoering helpt daarbij. In het volgende deel komen ook specifiekere tips en overwegingen van ons aan bod, om deze verwijzingen zowel medisch-

inhoudelijk als communicatief zo goed mogelijk te laten verlopen.

### **Box 1. Casus met vraag van ouders voor onderzoek naar allergie**

*Zuigeling van 6 maanden, op de leeftijd van 3 weken toenemend een droge huid en daarbij rode schilferende plekken, her en der over het lichaam. Daarnaast huilen, onrust, veel spugen. Op basis van deze combinatie is via de JGZ gestart met koemelkvrije voeding rond de leeftijd van 2.5 maand. Tevens is gestart met een emolliens en hydrocortisonzalf. In de weken erna is alles veel rustiger geworden. Sinds start van de bijvoeding vlamt de huid echter weer op, en ook de onrust en het huilen zijn weer meer. Doorslapen doet het kind nog niet. De bijvoeding eet hij met smaak op, echter in de uren tot halve dag erna wordt de huid meer rood en onrustig en huilt hij meer. Ouders herkennen dit patroon van de periode van verdenking koemelkallergie, waarbij dit op eliminatie van koemelk duidelijk verbeterde. Hun vraag is of er allergieonderzoek kan worden gedaan zodat ze gericht dingen kunnen mijden die dit beeld verklaren. Ze denken zelf aan diverse soorten fruit en groenten.*

#### *Overweging 1*

Zoals ook al besproken in het 1e deel van dit hoofdstuk, is het goed om al aan het begin van het consult aandacht te hebben voor de discrepantie tussen het ouderlijk perspectief en het medische perspectief. Dit kan door ouders toestemming te vragen om de hulpvraag te herformuleren. Van de vraag 'waar is mijn kind allergisch voor?' naar 'is er een relatie tussen voeding en de klachten?'. Dit verzoek kun je toelichten met de uitleg dat een allergie maar 1 manier is waarop voeding een relatie kan hebben met de klachten. Tijdens het consult wil je graag met een brede blik kijken naar de verschillende opties, ook naar opties die niets te maken hebben met voeding. Zo sorteert je vast voor op de mogelijke uitkomst dat er geen allergie is, houdt je het vizier open voor andere overwegingen en laat je merken aan ouders dat hun vraag serieus is genomen.

### Overweging 2

Leg aan ouders het verschil uit tussen allergie en intolerantie. Hierbij is er grofweg van allergie sprake als er klachten optreden binnen 2 uur na ingestie van een allergeen, met een klinisch patroon passend bij IgE gemedieerde pathofysiologie, zoals gedefinieerd in de Sampson criteria. En van intolerantie of een vertraagd type allergie als dit later optreedt, tot uiterlijk 72 uur na ingestie. Vaak gaat het dan om huidklachten en/of darmklachten. In de praktijk is met ouders goed vast te stellen om welk van beide patronen het waarschijnlijk zal gaan. Als klachten niet passen bij het boven geschetste patroon van allergie, is er ook geen aanvullende waarde van het bepalen van sIgE tegen voeding of inhalatieallergenen, via bloedafname of huidtesten. Ook is een causaal verband tussen voeding en eczeem dan zeer onwaarschijnlijk. Slechts van kippenei is er een relatie aangetoond tussen sensibilisatie en effect op eczeem, echter alleen bij kinderen met een sterke verdenking op een kippenei-allergie. Bovendien geven positieve testen alleen aan dat er mogelijk een allergie kan zijn, dus helpen deze tests ouders niet echt verder als er geen duidelijk direct verband is tussen de inname van het betreffende voedsel en de klachten van het kind.

### Overweging 3

Er is een discrepantie tussen door ouders gerapporteerde (en ook door artsen geconstateerde) relaties van voeding en klachten in verhouding met de beschikbare wetenschappelijke kennis over zulke relaties. Een veel voorkomend voorbeeld is de zuigeling die uren na inname van koemelk reageert met voornamelijk gastro-intestinale klachten, soms in combinatie met huidafwijkingen (maculopapuleus huidbeeld of eczeem). Deze vorm van reactie op koemelk komt regelmatig voor en wordt vaak een niet-IgE gemedieerde koemelkallergie genoemd. Wat de onderliggende pathofysiologische relatie wel is, is grotendeels onbekend. Waarschijnlijk speelt bij sommige kinderen alleen een tijdelijke intestinale motiliteitsstoornis, terwijl bij andere kinderen in deze groep er mogelijk wel een immunologisch substraat is voor de reactie.

Een ander veel voorkomend voorbeeld zijn opvlammingen van het eczeem die ogenschijnlijk in relatie tot voeding staan. Dat is natuurlijk ook gekoppeld aan het feit dat zuigelingen frequent maaltijden krijgen, waardoor vrijwel alles plaatsvindt binnen enkele uren na een maaltijd. Maar ook oudere kinderen en volwassenen geven frequent roodheid van de huid en toename van jeuk aan in relatie tot specifieke voedingsmiddelen. Uit onderzoek komt naar voren dat meer dan de helft van de patiënten met eczeem overtuigd zijn van een relatie tussen voedingsmiddelen en exacerbaties van het eczeem.

De discrepantie tussen medische kennis en rapportage van ouders over de relatie van voeding en symptomen vergt kundig balanceren door de arts. Waargenomen reacties kunnen erg subjectief zijn, ontkrachting en geruststelling vanuit de medische kennis kan heel bijdragend zijn. Maar er is ook een kans dat de relatie die ouders waarnemen reëel is, maar niet berust op een duidelijk omschreven en/of bij de arts bekend ziektebeeld. Door te veel de stelling in te nemen dat wat niet bekend is ook niet bestaat, loopt de arts het risico om ouders en kind te kort te doen. Ontoereikende kennis over mogelijke relaties kan in positieve zin ingezet worden voor een gezamenlijke zoektocht naar effecten van voeding bij het kind. Terwijl een te sterke eigen visie en mening de gezamenlijkheid kan doorbreken.

### Overweging 4

Een pragmatische aanpak gericht op doelen in plaats van diagnoses kan de gezamenlijkheid ondersteunen (artsen vinden een duidelijke diagnose vaak belangrijker dan patiënten). Een belangrijk doel om te stellen is het streven naar een zo min mogelijk beperkend dieet. Met de meeste ouders is een gezamenlijke doelstelling van minimaliseren van klachten met zo min mogelijk impact op het dieet goed te realiseren. Met een oprecht open onderzoekende houding, kom je met deze ouders vaak of tot een beperking van een beperkt aantal producten of tot de

conclusie dat er geen relatie is van voeding met de klachten. Zo kan het dieet vaak probleemloos worden uitgebreid na het goed onder controle komen van het eczeem. Als de relatie tussen voeding en klachten toch complexer is, kan begeleiding door een diëtiste met behulp van een eetdagboek erg behulpzaam zijn. Natuurlijk zijn er ouders die erg gefocust zijn op voeding als oorzaak van problemen, waarbij er niet tot een gezamenlijke visie wordt gekomen. Het kan dan helpen om nogmaals de achterliggende zorgen of problemen te exploreren. Een andere barrière om tot uitbreiding van het dieet te komen, is een neiging tot somatisatie door ouders van allerlei klachten van hun kind. Een mogelijk vorm om dan toch stappen te maken, is een klinische opname gedurende een week op de kinderafdeling en in deze periode 5 belangrijke voedselproducten te introduceren in het dieet.

#### *Overweging 5*

Behalve de vertraagde reactie op koemelk zijn er vele andere relaties tussen voedingsmiddelen en gastro-intestinale klachten, sommige welbekend en goed omschreven, andere beelden zijn nog diffuser met soms toenemend kennis over een pathofysiologisch substraat. Bij een aantal van deze ziektebeelden zijn specifieke interventies effectief, zoals een dieet of medicatie. Dit vraagt om een zorgvuldige medisch-inhoudelijke beschouwing bij iedere patiënt. Hieronder een opsomming van een aantal meer of minder goed omschreven ziektebeelden, die mogelijk ook door ouders ter sprake worden gebracht. Het stellen van een wat omstreden diagnose kan behulpzaam zijn voor het instellen van een proefbehandeling, waarbij een placebo-effect misschien onderdeel is van succes.

Mestcelactivatiesyndroom: een ziektebeeld dat gekenmerkt wordt door acuut optredende histaminerge klachten, en daardoor erg gelijkend op een IgE-gemedieerde allergische reactie (op voeding). Net als bij een allergische reactie, hoeven niet alle orgaansystemen mee te doen en kunnen buikpijn en diarree klachten zijn die relatief op de voorgrond staan. Bij het hanteren van strenge diagnostische criteria, inclusief

een verhoogd tryptase tijdens een aanval, is dit een zeldzaam ziektebeeld. Er zijn artsen die de diagnose vaker stellen, doordat zij het criterium van het verhoogde tryptase niet hanteren. En het is typisch een ziektebeeld dat ook een zekere mate van hype doormaakt. Antihistaminica hebben een positief effect op klachten veroorzaakt door dit syndroom. Bij twijfel is een proefbehandeling dus zeker te overwegen.

Histamineovergevoeligheid: een diagnose waarover veel gediscussieerd wordt. Het laatste wetenschappelijke woord is hier zeker nog niet over gezegd, maar belangrijk is dat ouders en kinderen regelmatig een relatie ervaren tussen histaminerijke voedingsmiddelen en een acute opvlamming van het eczeem, van gastro-intestinale klachten en soms urticaria. Er zijn studies die aanwijzingen geven dat een subgroep van patiënten met eczeem een verminderde histamine degradatie capaciteit heeft en daardoor een relatieve histamine intolerantie. Wellicht ontstaat er een 'lokale overdosis' aan histamine wat bij contact met de geïnflammeerde huid leidt tot een specifieke reactie van roodheid en jeuk. En omgekeerd zijn er aanwijzingen dat een hogere serumspiegel van histamine-hydrochloride in een subgroep van patiënten correleert met meer exacerbaties van eczeem. Omdat een histamine-arm dieet best uitgebreid is, past dit niet snel binnen het doel om met minimale beperkingen in het dieet een maximaal resultaat te boeken. Goede controle van het eczeem en antihistaminica zo nodig zijn wat ons betreft de eerste stappen om te nemen als er een relatie lijkt te zijn tussen histaminerijke producten en klachten.

Prikkelbaar darm syndroom: een diagnose gebaseerd op de Rome IV-criteria. Dit syndroom heeft een sterke relatie met voeding, maar deze relatie is vaak specifiek zoals reacties op kruidig en vet eten. Een bewezen effectief dieet is het FODMAP-dieet. Onderzoek bij volwassenen laat zien dat atopische patiënten met een pollenallergie en het prikkelbaar darmsyndroom deels op andere voedingsmiddelen klachten ervaren dan niet-atopische patiënten. Bij atopische adolescenten met buikpijn, die een

specifiekere relatie met voeding rapporteren, is deze kennis mogelijk behulpzaam om specifieke adviezen te geven. Maar de wetenschappelijke kennis op dit vlak is nog beperkt.

Er is een klein aantal zuigelingen met een vroege diagnose van niet-IgE gemedieerde koemelkallergie, waarbij de introductie van heel veel soorten bijvoeding gastro-intestinale klachten geeft. Vaak met forse verstoring van de nachtrust, waardoor er een grote impact is op ouders. Behalve door het slaapttekort is dit probleem ook stresserend voor ouders, doordat de primaire drive om je kind te voeden niet naar behoren uitgevoerd kan worden. De oorzaak van dit probleem is onbekend, mogelijk speelt er een intestinaal (motiliteit)probleem. Opvallend is dat veel van deze kinderen ouders hebben met een prikkelbaar darm syndroom, en zo benoemen wij dit probleem ook vaak naar ouders (infant-PDS). Een proefbehandeling met cromoglycinezuur geeft bij een klein deel van deze kinderen een opvallend herstel, suggererend dat bij responders mestcellen betrokken zijn. Bij de meeste kinderen is aan het einde van het eerste of in de loop van het tweede levensjaar het dieet goed uit te breiden.

(Relatieve) fructosemalabsorptie: voor kinderartsen een gekende oorzaak van peuterdiaarree. Een hoge inname van fructose komt veel voor. In de praktijk blijkt bij kinderen met buikpijn en frequente brijige ontlasting een fructose-beperkt dieet vaak tot minder klachten.

## Referenties

- [https://www.careinnovations.org/wp-content/uploads/2016/03/four-habits-monograph\\_new-agenda.pdf](https://www.careinnovations.org/wp-content/uploads/2016/03/four-habits-monograph_new-agenda.pdf)
- Aguilera-Lizarraga J, Florens MV, Viola MF, et al. Local immune response to food antigens drives meal-induced abdominal pain. *Nature* 2021;590:151-6.
- Comas-Basté O, Sánchez-Pérez S, Veciana-Nogués MT, Latorre-Moratalla M, Del Carmen Vidal-Carou M. Histamine Intolerance: The Current State of the Art. *Biomolecules* 2020;10:1181.

- McWilliam V, Heine R, Tang MLK, Allen KJ. Multiple food protein intolerance of infancy or severe spectrum of non-IgE-mediated cow's milk allergy?--A case series. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2016;4:324-6.
- Patel K, Vila-Nadal G, Shah J, et al. Is pollen-food syndrome a frequent comorbidity in adults with irritable bowel syndrome? *Allergy* 2020;75:1780-3.
- Valent P, Akin C, Arock M, Brockow K, et al. Definitions, criteria and global classification of mast cell disorders with special reference to mast cell activation syndromes: a consensus proposal. *Int Arch Allergy Immunol* 2012;157:215-25.

# 5

## In vitro allergie diagnostiek

Cathrien Diepenhorst-Wieland en Pieter van der Pol

### Immunoglobuline (Ig) E

#### Totaal IgE

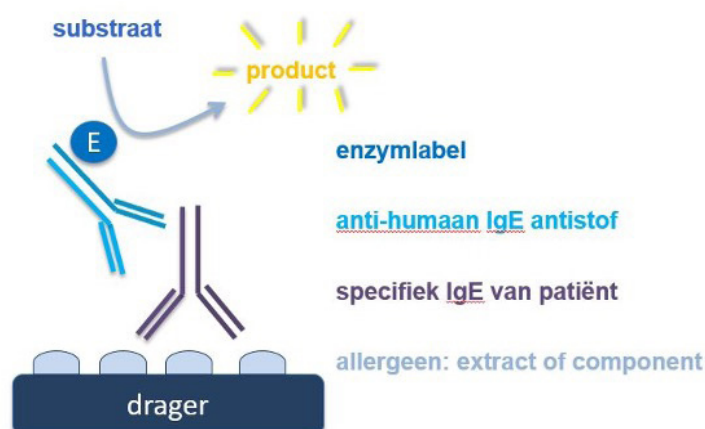
Het meten van totaal serum IgE heeft geen plek meer in de huidige diagnostiek van allergie. Ondanks dat de kans op een allergie toeneemt met de hoogte van het IgE, zijn er geen duidelijke afkappunten voor de diagnose van allergie. Een normaal of laag totaal serum IgE spiegel sluit een allergie niet uit.

#### Specifiek IgE

Allergeen specifieke IgE antistof testen zijn ontworpen om IgE binding aan specifieke allergenen te detecteren en te meten. De radioallergosorbent test (RAST) was de eerste specifiek allergeentest die gebruikt werd. Heden wordt deze test niet meer uitgevoerd en is vervangen door geautomatiseerde enzym-immuno-assays (figuur 5.1). De meest gebruikte technieken zijn ImmunoCAP® van Thermo Fisher Scientific en Immulite® van Siemens AG. Hierbij wordt een serummonster geïncubeerd met cellulose sponsjes (Thermo Fisher Scientific) of bolletjes (Siemens AG) waaraan allergeenextract

is gekoppeld. Specifieke antistoffen kunnen binden aan het allergeenextract. Nadat de niet aan de vaste fase gebonden componenten zijn weggewassen, worden enzym gelabelde anti-IgE-antistoffen toegevoegd. De hoeveelheid fluorescentie (Thermo Fisher Scientific) of chemiluminiscentie (Siemens AG) die na toevoegen van een substraat door het enzym wordt gegenereerd, is een maat voor de hoeveelheid specifieke IgE-antistof in het serum. De uitslag wordt kwantitatief in kU/l gegeven. De kans op een allergie voor het specifieke allergeen is hoger bij een hogere concentratie specifiek IgE antistof. De hoogte van het specifieke IgE is niet gerelateerd aan de ernst van de allergische reactie of aan de drempelwaarde. Het classificeren van de IgE spiegels in gradatie allergie (klasse 1 t/m klasse 6) wordt door sommige laboratoria nog toegepast maar is weinig klinisch relevant omdat er geen duidelijke afkapwaarden te vinden zijn voor de kans op een daadwerkelijke allergie. Bovendien verschillen deze waarden voor de verschillende allergenen en de verschillende testen en zijn ze ook nog eens leeftijdsafhankelijk

Een veelvuldig gebruikte strategie in het



**Figuur 5.1.** Schematische weergave van het principe van een enzym-immuno-assay zoals gebruikt wordt om specifiek IgE tegen allergeenextracten of - componenten te detecteren.

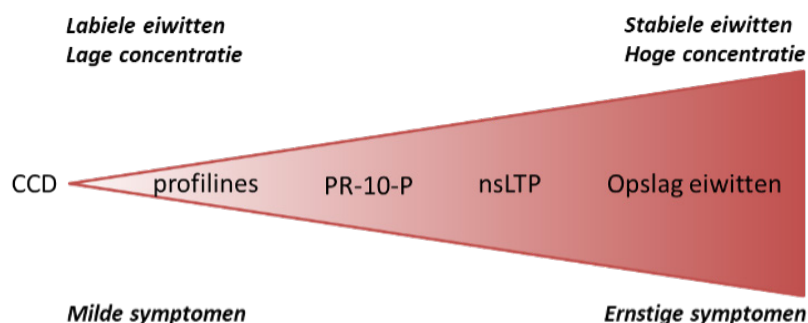
testen van specifiek IgE, is het combineren van verschillende allergenen in een multi-allergeen screeningstest. De inhalatiescreening (PhadiaTop of AlaTop) is hiervan het bekendste voorbeeld, maar ook vele voedselmengsels zijn beschikbaar. Indien de screeningstest positief is, kan uitsplitsing plaatsvinden. Nadeel van deze strategie is het mogelijk ontbreken van potentieel belangrijke allergenen zoals het paardepitheel in de inhalatiescreening (geadviseerd wordt om de allergenen in de screening te rapporteren). Tevens is het mogelijk dat door lagere antigeendichtheid in het mengsel, lagere concentraties van IgE gemist kunnen worden.

Specifieke IgE testen op basis van allergeen-extracten zijn sensitief maar weinig specifiek. Het aantal fout positieve uitslagen is hoog omdat niet ieder IgE dat reageert met het extract daadwerkelijk een allergische reactie veroorzaakt. Daarnaast kan er sprake zijn van kruisreactiviteit. Kruisreactiviteit treedt op als er >70% homologie in de eiwitstructuren is. IgE kan binden aan eiwitten en suikerstructuren binnen een gelijksoortige allergeenbron (bijvoorbeeld binnen grassen of binnen bomen) of binden aan stabiele moleculen die tot dezelfde eiwitfamilie behoren maar tot expressie komen in verschillende allergeenbronnen (bijvoorbeeld binnen bomen en fruit). Er kan geen onderscheid worden gemaakt tussen serologische en klinische kruisreactiviteit. Het screenen voor voedselallergie door middel van bepalen van voedselmengsels wordt daarom afgeraden omdat er kans bestaat op het aantonen

van niet-klinisch relevante sensibilisatie (dus positieve IgE test zonder klachten) en positieve tests door kruisreacties wat wederom kan leiden tot het ongewenst vermijden van allergenen.

Serologische kruisreactiviteit ontstaat als gevolg van identieke suikerstructuren (CCD: cross-reactive carbohydrate determinants) die aanwezig zijn in planten (grassen, bomen en plantaardige voeding). IgE antistoffen gericht tegen deze CCD's kunnen daarom kruisreageren in diverse sIgE testen voor grassen, bomen en plantaardige producten. IgE antistoffen tegen CCDs geven echter vrijwel nooit een klinische reactie en worden daarom alleen als een serologische kruisreactiviteit beschouwd. Het wordt zichtbaar als vele (storende) positieve specifieke IgE laboratoriumuitslagen bij het testen van pollen samen met plantaardige producten als tarwe, pinda en soja.

Bij klinische kruisreactiviteit herkennen specifieke IgE antistoffen een allergeen dat een overeenkomst (homologie) vertoont met eiwitten in andere allergenen. Er zijn vele eiwitten in verschillende allergeenbronnen die dezelfde (cellulaire) functie vervullen zoals profilines, nonspecific lipid transport proteins (nsLTP) en pathogen-related-10-proteins (PR-10-P). IgE antistoffen tegen deze geconserveerde eiwitten kunnen dus met meerdere allergeenbronnen reageren. Omdat dit meestal wel een klinische reactie tot gevolg heeft, wordt er gesproken van klinische kruisreactiviteit. Het risico op een klinische reactie is afhankelijk van de soort, de hoeveelheid en de stabiliteit van het eiwit (Fig 5.2).



**Figuur 5.2.** De relatie van de stabiliteit van de verschillende eiwitten en hun concentratie in combinatie met de ernst van de allergische symptomen is weergegeven. Hoe stabiel het eiwit, hoe groter de kans op ernstige symptomen wanneer hier specifiek IgE tegen wordt gemaakt. Ook een hogere concentratie van de allergenen heeft een relatie met ernstiger symptomen



Het oraal allergie syndroom (OAS) is een vaak voorkomend fenomeen bij vooral oudere kinderen en (jong) volwassenen en is gebaseerd op kruisreactiviteit van allergene structuren die gedeeld worden door inhalatieallergenen en voedselallergenen. Bij een OAS ondervinden patiënten die gesensibiliseerd zijn voor inhalatieallergenen (meestal berkenpollen) veelal milde klinische reacties bij het eten van vers fruit, noten en groenten. Het OAS wordt dus veroorzaakt door inhalatieallergenen (bijvoorbeeld berkenpollen) die op een eerder moment sensibilisatie hebben gegeven via de luchtwegen. Bij inname van een voedselallergeen dat homoloog is aan het inhalatieallergeen, kunnen vervolgens orale en gastro-intestinale allergische klachten ontstaan.

In tabel 5.1 is een lijst gegeven met veelvoorkomende inhalatieallergenen die kruisreacties met voedselallergenen kunnen veroorzaken met wisselende klinische relevantie. Component resolved diagnostics waarbij recombinant antigenen gebruikt worden, kan bij dit diagnostisch probleem rond kruisreacties meer duidelijkheid verschaffen. De tabel geeft een overzicht en is niet volledig.

#### *Component Resolved Diagnostics (CRD) en micro-arrays*

De huidige in vitro testen maken, net als de huidpriktesten, gebruik van allergeenextracten. Dit zijn complexe, heterogene mixen van allergene en niet-allergene componenten. Dit leidt dus mogelijk tot kruisreactiviteit met klinisch onbelangrijke antigenen, zoals profilines en CCDs waartegen de patiënt wel IgE gevormd heeft maar (mogelijk) niet op reageert. Om deze reden wordt steeds vaker gebruikt gemaakt van component resolved diagnostics (CRD). Hierbij worden recombinante of gezuiverde allergenen in plaats van extracten gebruikt voor het aantonen van specifiek IgE. Een allergeen bestaat uit verschillende onderdelen (eiwitten, suikers) en bij recombinant allergenen wordt in de test gebruik gemaakt van een klein stukje van het hele allergeen dat in staat is een immuunreactie te veroorzaken en waartegen de specifieke antistofresponse is gericht. IgE voor

deze gezuiverde allergenen hebben idealiter een hoog positief voorspellende waarde voor klinische reactiviteit tegen het allergeen. De bepaling van specifiek IgE tegen (recombinant of gezuiverd) Ara h2 (pinda) is een goed voorbeeld: Een positieve IgE test tegen pindaextract kan veroorzaakt worden door verschillende eiwitten van de pinda. IgE tegen Ara h8 (een PR10 eiwit) wijst op kruisreactiviteit van IgE gericht tegen het Bet v1 van berk. In het pindaextract zitten moleculaire structuren die sterk op Bet v1 van de berk lijken. Ara h2 is een specifiek opslageiwit van de pinda, bij IgE tegen Ara h2 is er geen kruisreactiviteit met berken eiwitten te verwachten. De bepaling van IgE tegen Ara h2, Ara h8 en Bet v1 kan dus helpen te differentiëren tussen een (vaak ernstigere) primaire pinda allergie (Ara h2) of een (relatief mild) oraal allergie syndroom (Ara h8) dat gebaseerd is op kruisreactie met PR10 eiwitten van bijvoorbeeld Bet v 1 van de berk. De hoogte van de concentratie specifiek IgE tegen componenten als Ara h2 is niet gerelateerd aan de ernst van de allergische reactie, maar is wel voorspellend voor de kans op allergie. De beschikbaarheid van diverse componenten is in de afgelopen jaren sterk toegenomen.

Een meer recente ontwikkeling is de implementatie van micro-arrays waarmee IgE bindingsprofielen tegen >100 allergeenextracten en componenten in één test bepaald kunnen worden. Voordelen van deze micro-array techniek zijn het totaaloverzicht van alle reactiviteit (inclusief kruisreactiviteit) en het lage volume benodigd patiëntmateriaal dat nodig is (ca 30-100 µl serum). Nadelen zijn (nu nog) de verwerking en interpretatie van de verkregen data alsmede relatief lage allergeenconcentraties. De micro-array van Thermo Fisher Scientific heet ISAC (Immuno Solid-phase Allergy Chip) en beschikt over 112 allergeenextracten en componenten. Meer recent is daar de micro-array van de firma MADx bijgekomen, genaamd ALEX (Allergy explorer). De ALEX is in staat bijna 300 allergenen (117 extracten en 178 moleculaire componenten) te analyseren. Voordeel van de ALEX t.o.v. de ISAC is dat storende CCD-antistoffen weggevangen worden en er dus geen sprake meer is van serologisch kruisreactiviteit, die de interpretatie doorgaans bemoeilijkt. De toepassing van deze micro arrays in routine

Tabel 5.1

Eiwitfamilie	Bron	Allergeen	Kruisreactiviteit	Klinische relevantie	Eigenschappen
<b>Profiline</b>	Berk Appel Ambrosia Bijvoet Pinda Hazelnoot Tomaat Meloen Olijf	Bet v2 Mal d4 Amb a8 Art v4 Ara h5 Cor a2 Sola i1 Cuc m2 Ole e2	Pollen en (plantaardige) voeding	Doorgaans milde reacties	Warmte labiel; gevoelig voor enzymatische digestie
<b>PR-10</b>	<b>Berk</b> Appel Peer Kers Hazelnoot Pinda Soja Kiwi	<b>Bet v1</b> Mal d1 Pyr c1 Pru av1 Cor a1 Ara h8 Gly m4 Act d8	Pollen en (plantaardige) voeding	Oraal allergie syndroom (OAS) / lokale symptomen/ doorgaans milde reacties, zelden systemische symptomen	Warmte labiel; gevoelig voor enzymatische digestie
<b>Niet specifieke Lipid transfer proteïns (nsLTPs)</b>	Bijvoet Perzik Hazelnoot Pinda Walnoot	Art v3 Pru p3 Cor a8 Ara h9 Jug r3	Pollen en (plantaardige) voeding	Oraal allergie syn- droom (OAS)/ ernstige systemische reacties/ zowel milde als ernstige reacties mogelijk	Warmte stabiel; ongevoelig voor enzymatische digestie
<b>Tropomyosine</b>	Huisstofmijt Schaal- en schelpdieren, mogelijk vis	Der p10 Pen a 1 Pan b1	Inhalatieallergie en (dierlijke) voeding	Mogelijk systemische reacties	Warmte stabiel; ongevoelig voor enzymatische digestie
<b>CCD (crossreactive carbohydrate determinants, suikergroepen)</b>	Variabel		Pollen van grassen, plantaardige voedingsmiddelen, ongewervelde lagere diersoorten, Insectengiften	Zelden Vaak meerdere positieve IgE testen	

diagnostiek vindt momenteel steeds meer zijn weg in met name de academische en algemene ziekenhuizen waar allergologie een specialisatie is. Met name bij complexe patiënten met multisensibilisaties of onbegrepen en ernstige allergische klachten kan de micro-array van meerwaarde zijn.

#### *Basofiele en eosinofiele granulocyten*

Naast specifieke IgE testen kan het aantal eosinofielen en/of basofielen inzicht verschaffen over de activiteit van een allergische aandoening. Eosinofilie ( $>0.5 \times 10^9/l$ ) komt eveneens voor bij sommige huidziekten, eosinofiele astma, eosinofiele oesofagitis en is geassocieerd met



parasitaire infecties. Verhoogde aantallen basofielen ( $>0.2 \times 10^9/l$ ) komen bijna uitsluitend voor bij myeloproliferatieve ziekten. Een enkele bepaling van het aantal basofiele of eosinofiele granulocyten heeft geen toegevoegde waarde omdat de variatie per individuele patiënt groot is.

### *Basofiele activatietest*

De basofiele activatie test (BAT) is een functionele in vitro test waarbij de reactiviteit van basofielen op een allergeen gemeten kan worden. In deze test worden basofielen in volbloed gestimuleerd met een allergeenextract waarna de expressie van oppervlakte markers (bv CD63 of CD203) gemeten wordt. Binding van het allergeen leidt tot crosslinking van de IgE receptoren op de membraan van de basofiel, hetgeen resulteert in activatie en een verhoogde expressie van de oppervlaktemarkers CD63 en CD203. Voordeel is dat ook niet-IgE-gemedieerde activatie van basofielen (anafylactoïde reactie) middels deze test gemeten kan worden. Deze verhoogde expressie van CD63 en CD203 als maat voor activatie kan vervolgens met behulp van flowcytometrie worden gemeten. Met name op het gebied van antibiotica-, medicijn- en contrast allergie kan de BAT van meerwaarde zijn omdat voor deze allergenen vaak geen specifieke IgE testen beschikbaar zijn en sommige van deze reacties niet-IgE gemedieerd zijn, maar op andere wijze leiden tot basofiel- en mestcelactivatie. Een huidpriktest kan bij in deze gevallen soms leiden tot heftige anafylactische reacties, waarbij een BAT dus een veiliger alternatief is. De BAT is echter geen sensitieve, maar wel erg specifieke test. Een verklaring hiervoor kan zijn dat bij medicatie en antibiotica allergieën vaak reacties plaatsvinden op metabolieten van het medicijn of op haptenen (verbinding tussen plasmaeiwit en medicijn), die alleen in de patiënt en niet in vitro in de BAT test gevormd worden. De BAT testen worden met name in academische en gespecialiseerde laboratoria uitgevoerd. Er is nog geen plek voor BAT testen als routineonderzoek voor de diagnostiek van allergie.

### *Tryptase en histamine*

Anafylaxie treedt op door massaal uitscheiden

van biochemische mediators en chemotactische substanties door mestcellen (weefsels) en basofielen (bloed). Naast de klinische scores zijn er biochemische laboratoriumtesten die een reactie kunnen bevestigen. Tryptase is, naast histamine, chymase en heparine, een van de gevormde mediators die direct uitgescheiden worden na stimulatie van mestcellen. Verhoging van tryptase correleert met hypotensie en ondersteunt de diagnose anafylaxie, maar normale waardes sluiten een anafylaxie niet uit, met name bij voedselallergische reacties. Tryptase kan gemeten worden in serum en blijft stabiel na invriezen: Tryptasewaarde piekt na 30 tot 90 minuten na start van de allergische reactie en neemt dan af met een halfwaardetijd van ongeveer 2 uur; indien anafylaxie als differentiaaldiagnose wordt overwogen, is het raadzaam om materiaal af te nemen. Het vergelijk met basaal tryptase in rust verhoogt de sensitiviteit en specificiteit. Een veel gebruikte formule voor tryptase verhoging is  $\geq 2 + 1.2$  basaal tryptase. Indien tryptase in een rustige fase verhoogd is ( $>20$  ng/ml), moet dit de verdenking op een clonale mestcel aandoening zoals systemische mastocytose laten rijzen. Lichte verhoging van het tryptase ( $>11$  ng/ml) verdient ook al verdere diagnostiek en kan onder andere passen bij de genetische variant alfa-tryptasemie.

Naast tryptase is het mogelijk om de metabolieten van histamine N-methylhistamine of methylimidazolazijnzuur in urine te bepalen (portie urine verzameld bij voorkeur 1 of 2 uur na de aanval, maar de metabolieten kunnen ook later nog verhoogd zijn). Bij een anafylactische reactie zijn de histamine metabolieten in urine binnen de eerste 2 uren na de aanval dermate hoog dat de er geen effect van verstoring door voedsel is te verwachten. Door bacteriële omzetting in de opgevangen urine kan naast histamine ook methylhistamine gevormd kan worden. Om deze reden dient tijdens de inzameling en verzending een conserveermiddel (bacteriostaticum) aanwezig te zijn. Hiervoor wordt aanbevolen om chloorhexidinedigluconaat (20% oplossing in water) te gebruiken. Bij een portie vooraf ca. 0,5 ml chloorhexidine oplossing in de urinebeker brengen. Informeer bij uw laboratorium over de juiste wijze van verzamelen.

## IgG4

De bepaling van IgG4 heeft momenteel nog geen rol in de routine diagnostiek van allergie. IgG4 antistoffen zijn mogelijk blokkerende antistoffen die een allergeen kunnen afschermen waardoor IgE niet meer kan binden. De bevinding dat imkers vaak hoge concentratie IgG4 voor bijengif hebben, terwijl individuen die slechts een enkele maal gestoken zijn met name IgG1 antistoffen hebben, is suggestief hiervoor. De hypothese hierbij is dat chronische stimulatie voornamelijk leidt tot een IgG-4 respons, terwijl incidentele blootstelling meer leidt tot vorming van IgG-1. Ondanks dat er studies beschikbaar zijn die specifiek IgG4 en de ratio IgE/IgG4 gebruiken om reactiviteit tegen een allergeen te voorspellen, is dit nog niet voldoende onderzocht om te gebruiken in de dagelijkse praktijk. Bij immunotherapie (SCIT) is aangetoond dat de IgG4 concentratie in de tijd toeneemt. De klinische effectiviteit van immunotherapie zou daarom mogelijk vervolgd kunnen worden door het meten van IgG4, echter tot op heden vindt dit alleen nog plaats in onderzoeksverband.

## C1-esteraseremmer (C1-inhibitor)

Hereditair angio-oedeem (HAE) berust op een genetisch defect in C1-esteraseremmer (C1-inhibitor). Deze remmer inhibeert de klassieke route en auto-activatie van de complement cascade door activatie en activiteit van C1-esterase tegen te gaan. De klassieke route van de complement cascade wordt normaliter enkel geactiveerd door immuuncomplexen. Overdadige complement activiteit leidt tot lokaal angio-oedeem. In de diagnostiek van angio-oedeem worden initieel C3 en C4 bepaald: C4 dient verlaagd te zijn terwijl C3 normaal is voordat verder onderzoek in een gespecialiseerd laboratorium naar C1-esteraseremmer activiteit ingezet wordt. Algehele complement consumptie kenmerkt zich door verbruik van zowel C3 en C4 en past niet bij een defect in C1-esteraseremmer. Bij de bepaling van C1-esteraseremmer activiteit wordt aan verschillende verdunningen van plasma van de patiënt en normaal plasma een overmaat aan C1-esterase toegevoegd. Het verbruik van C4 (substraat van de klassieke complement route) wordt gemeten als maat voor de activiteit van

C1-esteraseremmer. Bij verlaagde of ontbrekende remmer activiteit zal C4 sterk verbruikt worden door de overmaat aan C1-esterase. Heterozygote patiënten hebben in rust ongeveer 50% C1-esteraseremmer activiteit.

Om het onderscheid tussen een aangeboren defect en een verworven defect te maken wordt naast C4 ook C1q (onderdeel van C1) gemeten. Bij de hereditaire vorm is alleen C4 laag en bij de verworven vorm zijn zowel C4 als C1q verlaagd. Additioneel kunnen dan nog antistoffen (IgA, IgM of IgG) tegen C1-esteraseremmer gemeten worden om de verworven vorm van C1-esteraseremmer deficiëntie te bevestigen.

## Immunoglobuline G

### *Precipitines*

Voor de diagnostiek van extrinsieke allergische alveolitis of hypersensitiviteits pneumonitis zoals bij voorbeeld een duivenmelkers- of boerenlong kan de bepaling van precipitines tegen relevante antigenen zinvol zijn. Antistoffen worden aangetoond door precipitatie (neerslaan) van het antigeen-IgG complex in een agarose gel. Een positieve test is niet bewijzend voor maar steunt de klinische diagnose van extrinsieke allergische alveolitis.

# 6

## Huidtesten

Nicolette de Jong en Rineke Terlouw

### Inleiding

De huidprik test /skin prick test (SPT) is een belangrijk diagnostisch hulpmiddel voor het aantonen van een IgE-gemedieerde allergie. De test kan als eerste stap ingezet worden bij het evalueren van een mogelijke allergische aandoening. De anamnese, bepaalt welke allergenen getest moeten worden. Andere voor dit doel geschikte huidtesten zijn: de Intracutaan Test (ICT) en de prick-to-prick test (PTP). De ICT wordt niet vaak bij kinderen toegepast gezien het als behoorlijk pijnlijk ervaren kan worden. De ICT wordt bij kinderen voornamelijk gebruikt voor het aantonen van allergie voor insectengif of geneesmiddelen, die daarbij in een verdunningsreeks getest worden. De PTP test kan worden gebruikt bij kinderen voor het aantonen van een voedselallergie. Verder is er nog de plakproef (Atopie Patch Test [APT] of gewone patch test). Deze test wordt soms gebruikt voor het aantonen van een niet IgE-gemedieerde (type 4) allergie. Er is bij kinderen weinig indicatie voor een APT test en deze zal daarom niet in dit hoofdstuk behandeld worden.

In dit hoofdstuk zal vooral de SPT behandeld worden omdat dat dit de meest gebruikte test is. Kort zal worden ingegaan op de ICT en PTP test.

### Methode

#### Principe

Bij een SPT en ICT worden er kleine hoeveelheden van het allergeen wat mogelijk de klachten veroorzaakt in de huid gebracht. In de huid ontstaat een directe reactie (type 1) doordat het allergeen 'cross-linked' met het IgE op de mestcellen, die zich o.a. in de huid en de slijmvliezen bevinden. Deze 'cross-linking' veroorzaakt degranulatie van de mestcel en hierbij komen mediators zoals histamine en tryptase vrij. Hierdoor ontstaat binnen 15 minuten een huidreactie op de testplek

met vorming van een kwaddel en erytheem (directe reactie). Deze reactie neemt na ongeveer 15-20 minuten weer af. Vrijgekomen cytokines zoals IL4, IL5 en TNF-a kunnen zorgen voor een late reactie (na 6-12 uur), deze heeft echter geen klinische betekenis en komt alleen (en maar in enkele gevallen) voor bij de ICT. De grootte van de kwaddel en erytheem is een maat voor de sterkte van de sensibilisatie voor het geteste allergeen. Bij de SPT en ICT wordt alleen de kwaddel gemeten, het erytheem is minder betrouwbaar en meer afhankelijk van het type huid. De SPT wordt altijd uitgevoerd met een negatieve controle (buffer) ter controle van eventuele dermatografie, en een positieve controle (histamine 10 mg/ml). Voor de ICT wordt naast de negatieve controle (NaCl 0.9%) als positieve controle histamine in een lagere concentratie gebruikt, namelijk 0,01 mg/ml.

#### Locatie

De SPT en ICT wordt meestal op de binnenkant van de onderarm uitgevoerd, maar mag, bijvoorbeeld bij hele kleine kinderen of bij actief eczeem op de onderarm, ook op de rug gedaan worden. De huid moet gaaf zijn en geen actieve dermatitis vertonen. De te testen allergenen moeten met een minimale afstand van 5 cm tot de pols en 3 cm tot de elleboogplooï op de onderarm aangebracht worden en met een onderlinge afstand van minimaal 5 cm en 2 cm voor respectievelijk ICT en SPT. Wanneer er veel allergenen getest worden en zowel de rug als de onderarm nodig is wordt op beide plekken (rug en onderarm) de negatieve en de positieve controle getest, dit omdat de huid op beide plekken verschillend kan reageren.

#### Vorbereiding SPT

De huid op de testplek mag zo nodig gewassen worden met een daarvoor geschikt mild

product (zeep). Dit is aan te raden wanneer er voor de huidtest gebruik gemaakt is van huidverzorgingsproducten, zoals bodylotion. De allergenen blijven dan niet netjes als druppel liggen op de huid en vloeien gemakkelijk in elkaar over. De huid moet droog en vetvrij zijn voordat er gestart wordt met testen. Het is aan te raden om de allergenen (flesjes van de industrie of cupjes met eigen gemaakte extracten van voedselallergenen) en een huidtestformulier voorzien van de patiëntgegevens en de namen van de allergenen in de juiste volgorde klaar te zetten. Hier hoort ook een positieve controle (histamine 10 mg/ml) en een negatieve controle (buffer of verdunningsvloeistof) bij. Met een klein penstreepje wordt aan de binnenkant van de onderarm de plaats waar de allergenen aangebracht worden aangegeven. Plaats de penstreepjes in het midden van de onderarm tussen de elleboogplooi en de pols (neem daarbij de hierboven genoemde afstanden in acht). Indien een grote reactie verwacht wordt, kan het allergeen 1:10 of 1:100 verdund worden met de negatieve controle.

Bij het openen van flesjes met allergenen moet de datum van openen op het flesje worden vermeld. De houdbaarheidsdatum die op het flesje vanuit de industrie voorgedrukt op het etiket staat betreft de datum indien het flesje nog ongeopend is. Zodra het flesje geopend is, is het meestal nog 6 maanden houdbaar, mits het in de koelkast bewaard is.

#### *Uitvoering ICT*

Op de huid wordt bij elk penstreepje een druppel met allergeen gelegd en vervolgens wordt deze druppel met een lancet loodrecht (90°) gedurende 1 seconde door de huid geprikt. Er mag niet te hard geprikt worden, de 'schouders' van het lancet mogen niet als streepje zichtbaar zijn in de huid. Bij beweeglijke kinderen is het handig steeds een druppel neer te leggen en direct te prikken. Vaak wordt begonnen met de positieve controle in duplo, en als laatste de negatieve controle. Indien de aangevraagde reeks allergenen wat uitgebreider is, kan, wanneer de streepjes in het midden van de onderarm gezet zijn, zowel links als rechts van de streepjes met de verschillende

allergenen getest worden.

Voor het doorprikken van elk allergeen wordt een nieuw lancetje gebruikt. De druppels moeten 20 seconden blijven liggen en worden daarna met een tissue of gaasje opgedept. De patiënt moet 15 minuten wachten tot de huidreactie afgelezen kan worden. De huid kan gaan jeuken; dit is altijd het geval bij de positieve controle. De huid mag tijdens het wachten niet aangeraakt worden en er mag vooral niet gekrabd worden. Het helpt bij kinderen vaak om de mouw naar beneden te doen. Bij de SPT wordt altijd een negatieve controle (buffer) en een positieve controle (histamine 10 mg/ml) gezet.

#### *Uitvoering SPT*

Een steriel spuitje met naald wordt gevuld met 0.1 milliliter (ml) test vloeistof zonder luchtbellen. De huid wordt iets strakgetrokken en de naald wordt onder een hoek van 45 graden met de opening naar beneden zachtjes in de huid gebracht, waarbij de huid iets opgelicht wordt. Het spuitje wordt tijdens het inbrengen iets richting de huid gekanteld, waarbij de schuin geslepen opening van de naald zich helemaal in de huid bevindt. Er wordt 0.03 ml test vloeistof (0.01-0.05 ml) in de huid gebracht waarbij zich een blaasje van 3-5 millimeter (mm) vormt, vlak onder de huid. Het is bij de ICT van groot belang alle blaasjes met testvloeistof (visueel) even groot te maken, dit in verband met het aflezen van de test. Indien zich geen blaasje vormt, is er een luchtbel in de huid gespoten, of is de vloeistof te diep ingespoten, en is de test onbetrouwbaar. In dat geval moet de test overnieuw gedaan worden op ruime afstand van de eerste poging. Het blaasje zal meestal na 15 minuten wegtrekken. Bij de ICT wordt altijd een negatieve controle (NaCl 0.9%) en een positieve controle (histamine 0,01 mg/ml) geprikt.

Bij de ICT wordt histamine 0,01 mg/ml vanuit de voor de SPT gebruikte concentratie 10 mg/ml op de afdeling zelf door verdund. Dit gebeurt in NaCl; (10 mg/ml → 1 mg/ml [1:10 verdund] → 0,1 mg/ml [1:100 verdund] → 0,01 mg/ml [1:1000 verdund]). Met de ICT kunnen insectengiften maar ook geneesmiddelen zoals antibiotica, pijnstillers, vaccinaties, anesthetica en lokale

verdovingsmiddelen getest worden. De meeste van deze middelen worden in een verdunningsreeks getest. De arts bepaalt de concentraties van de reeks. De geneesmiddelen verdunningsreeksen worden op recept door de arts bij de apotheek aangevraagd. De reeksen worden onder GMP-regels gemaakt en op de polikliniek op de dag van de test afgeleverd. Insecten gif (bij en wesp) kan gevriesdroogd besteld worden bij de industrie.

#### *Prick-to-prick test (PTP)*

Een huidtest met voedselallergenen kan ook uitgevoerd worden met de PTP-methode. Dit is vooral nuttig als er geen gestandaardiseerde of in house made extracten beschikbaar zijn. Bij de PTP-methode wordt het lancet eerst in vers materiaal geprikt en vervolgens direct in de huid geprikt. Dit is voor bijvoorbeeld fruit en groentesoorten een veel gebruikte methode. Het is hierbij belangrijk *vers* en *rijp* materiaal te gebruiken en de juiste keuze te maken bij de selectie van het materiaal. De spreiding van allergenen kan per voedingsmiddel verschillen. Bij bijvoorbeeld de appel is het raadzaam dicht bij het steeltje te prikken.

#### *Aflezen*

De positieve controle (histamine) geeft al een maximale reactie na 10 minuten. Deze wordt bij het aflezen van de huidtest als eerste afgelezen, daarna de allergenen en de negatieve controle. Indien de positieve controle een huidreactie laat zien met een kwaddel < 3 mm is de test niet betrouwbaar en zal deze op een ander tijdstip opnieuw uitgevoerd moeten worden. Alleen de kwaddel en niet het erytheem wordt afgelezen. Het aflezen van alle testen moet 10-20 minuten na het inzetten van de huidreactie plaatsvinden omdat de reactie daarna alweer afneemt. Het resultaat wordt uitgedrukt in millimeters. De equivalente diameter wordt berekend door de langste afstand te meten met een liniaal en vervolgens precies haaks daarop ook de afstand te meten en van deze twee afstanden het gemiddelde te berekenen. We kennen hiervoor de formule:  $(L+B)/2$ .

De huidreacties worden overgenomen op een

huidtestformulier. Hiervoor wordt met een pen nauwkeurig de kwaddel omcirkeld, terwijl de huid iets glad getrokken wordt. Op de kwaddel wordt vervolgens een klein stukje zelfklevend doorzichtig tape aangebracht. Daarna wordt de tape met afdruk op het formulier in het juiste vakje van het betreffende allergeen geplakt. Het resultaat van de huidtest kan op deze manier achteraf berekend worden. Voor onderzoeksdoeleinden zijn methodes ontwikkeld die de oppervlakte van de huidreactie meten (planimetrie). Het berekenen van de oppervlakte is preciezer omdat de kwaddel vaak grillig van vorm is. De gevoeligheid van de huid verschilt per patiënt, daarom wordt er ook gebruik gemaakt van de histamine equivalent prick test (HEP). Hierbij worden de oppervlaktes van de huidreacties gedeeld door de oppervlakte van de positieve controle, histamine.

#### *Na afloop*

Indien gewenst kan bij een positieve huidreactie, na overleg met de patiënt, de huid op de testplek ingesmeerd worden met een ontstekingsremmende crème (bv mometason of cutivate). De SPT is veilig en fatale systemische reacties zijn niet beschreven. Het gebruik van niet-commerciële extracten voor SPT en PTP test kan in uitzonderlijke gevallen leiden tot allergische reacties. De ICT heeft een iets hoger risico op anafylactische reacties., Het risico is verhoogd bij patiënten die  $\beta$ -blokkers gebruiken (waardoor in geval van nood adrenaline minder goed werkt), met een voorgeschiedenis van anafylaxie, of ernstig onderbehandeld astma.

#### **Allergenen**

Bij voorkeur wordt gebruik gemaakt van gestandaardiseerde allergeenextracten. Deze bevatten alle relevante 'major allergens'. De sterkte van deze extracten wordt meestal aangegeven in biologische eenheden per milliliter (BU/ml). De belangrijkste allergenen zoals huisstofmijt, berken- en graspollen, dierepitheel en insecten gif zijn gestandaardiseerd commercieel verkrijgbaar. Voedsel allergeenextracten zijn in mindere mate commercieel verkrijgbaar, maar deze zijn niet gestandaardiseerd. In gunstige gevallen is er op de afdeling een vriezer aanwezig waarin



voedselallergenen van vers materiaal in kleine porties voor éénmalig gebruik ingevroren zijn. Dit materiaal wordt vlak voor het uitvoeren van de SPT ontdooit en na gebruik weggegooid.

### Beoordeling

De huidtest is positief als de gemiddelde doorsnede van de kwaddel  $\geq 3$  mm is. Indien de reactie uitgedrukt wordt in HEPs geldt voor inhalatieallergenen een kwaddel  $> 0.7$  (ICT) en  $> 0.4$  (SPT) als positief. Er zijn nog geen erkende afkapwaarden met voedselallergenen. In alle gevallen dient de negatieve controle een negatieve uitslag, en de histamine een positieve uitslag te laten zien. Indien dit niet het geval is, is de uitslag onbetrouwbaar. Dit laatste komt voor bij een dermatografische huid of wanneer er kort voor het uitvoeren van de huidtest antiallergische middelen gebruikt zijn.

De grootte van de uitslag zegt niets over de ernst van de allergie maar zegt wat over de kans dat er een sensibilisatie aanwezig is. Hoe groter de kwaddel, hoe groter de kans op allergie. Voor sommige allergenen zijn afkapwaarden vastgesteld waarmee de diagnose allergie vrij zeker gesteld kan worden.

Bij de ICT die in verschillende concentraties uitgevoerd wordt verwacht je, indien deze positief zijn, een oplopende kwaddel grootte te zien, naar mate de concentratie van de testvloeistof hoger wordt.

### Meest voorkomende storende factoren en fouten

De kwaliteit van de uitslag van de huidtest is afhankelijk van diverse factoren. De uitvoering van de test, de kwaliteit van het allergeenextract en de precisie bij het aflezen en aftekenen zijn de meest belangrijke factoren. Antihistaminica hebben een remmend effect op de huidreactie. De histaminereactie is hierop niet altijd een goede controle. Oraal en lokaal toegepaste H1- anti-histaminica dienen 72 uur tevoren gestopt te worden. Lokale corticosteroiden op de prikplaats dienen een week voor de

huidtest gestopt te worden. Als de patiënt chronisch lokale steroiden gebruikt kan de huid ongeschikt worden om huidtesten te verrichten. Andere H2- antihistaminica en orale -en inhalatiecorticosteroiden hebben geen invloed op de huidtest. Bij de uitvoering van de huidtest zijn de meest voorkomende fouten: mis prikken (naast de druppel) en te zacht prikken, te dicht op elkaar aangebrachte druppels van de allergenen die na positieve reactie in elkaar overlopen, contaminatie van de allergenen (tijdens het afvloeien), verwisselen van de flesjes, verwisselen tijdens het overnemen op papier.

### Interpretatie

Een positieve huidtest geeft aan dat de patiënt gesensibiliseerd is, d.w.z. de patiënt heeft IgE -antistoffen gemaakt voor een bepaald allergeen, maar dit hoeft niet klinisch relevant te zijn. Deze asymptomatische sensibilisatie komt vaak voor en kan o.a. veroorzaakt worden door kruisallergie. De specificiteit en sensitiviteit van de SPT voor inhalatieallergenen zijn 70-90% en 80-97% respectievelijk t.o.v. seizoensgerelateerde rhinitis klachten. Voor eigen (in huis) gemaakte voedselallergenen van amandel, appel, hazelnoot, perzik, pinda en walnoot werd in een recent onderzoek een specificiteit gevonden van 13-100% en een sensitiviteit van 50-97% ten opzichte van de gerapporteerde klachten na het eten van deze het voedingsmiddel. De PTP test met vers voedsel heeft een sensitiviteit van 90%, nadeel van deze methode is echter dat niet alle voedingsmiddelen altijd vers (en geschikt om te testen) aanwezig zijn op de afdeling.

### Toepassing

Voor de diagnose van een IgE-gemedieerde allergie is de SPT een goede methode die snel en goedkoop is en vooral voor kinderen vaak minder belastend is dan een bloedafname. De resultaten zijn direct zichtbaar, zowel voor de patiënt als voor de arts. De SPT is niet moeilijk uitvoerbaar, maar goede training van personeel is nodig voor de uitvoering. De doktersassistent of verpleegkundige kan het prikken en aflezen van de huidtest zelf uitvoeren. Interpretatie van de huidtestresultaten moet



echter altijd door de arts gedaan worden. Hierbij blijft een zorgvuldige klinische anamnese en kennis van kruisallergieën de basis.

## Referenties

Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Caraballo L, Villa E, Ebisawa M, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J* 2020 Vol. 13 Issue 2 Pages 100080.

Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy* 2012;67(1):18-24.

Demoly PBJ, Romano A. In vivo methods for the study of Allergy. Elsevier Inc 2009:1267-80

Dreborg S. The skin prick test in the diagnosis of atopic allergy. *J Am Acad Dermatol* 1989 ;21(4 Pt 2):820-1.

Garriga T, Guilarte M, Luengo O et.al. Frozen fruit skin prick test for the diagnosis of fruit allergy. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2010;28(4):278-80.

Heinzerling L, Mari A, Bergmann KC, Bresciani M, Burbach G, Darsow U, et al. The skin prick test - European standards. *Clin Transl Allergy* 2013;3(1):3.

de Jong NW, de Groot H, Gerth van Wijk R. Estimation of HEP-index of ICT and SPT reactions with a scanning program. [www.PAAMOST.nl](http://www.PAAMOST.nl). *Analyse* 2003;9:261-65.

Niemeijer NR, Goedewaagen B, Kauffman HF, de Monchy JG. Optimization of skin testing. I. Choosing allergen concentrations and cutoff values by factorial design. *Allergy* 1993;48(7):491-7.

Niemeijer NR, Fluks AF, de Monchy JG. Optimization of skin testing. II. Evaluation of concentration and cutoff values, as compared with RAST and clinical history, in a multicenter study. *Allergy* 1993;48(7):498-503.

Niggemann B, Reibel S, Wahn U. The atopy patch test (APT) - a useful tool for the diagnosis of food allergy in children with atopic dermatitis. *Allergy* 2000;55(3):281-5.

Terlouw S, van Boven FE, Borsboom-van Zonneveld et al. Homemade Food Allergen Extracts for

Use in Skin Prick Tests in the Diagnosis of IgE-Mediated Food Allergy: A Good Alternative in the Absence of Commercially Available Extracts? *Nutrients* 2022;14(3):475. doi: 10.3390/nu14030475.

The use of standardized allergen extracts.

American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI). *J Allergy Clin Immunol* 1997;99(5):583-6.

# 7

## Provocatie-onderzoek

Joyce Emons en Gerbrich van der Meulen

De diagnose allergie is niet altijd eenvoudig. Met name bij voedselallergieën is het soms een hele puzzel om het juiste allergeen te vinden of om patiënten en/of ouders te overtuigen dat er juist geen sprake is van een allergie. De prevalentie van zelf-gerapporteerde allergieën ligt aanzienlijk hoger dan het werkelijke aantal. Ondanks dat er steeds meer diagnostische testen beschikbaar zijn om allergieën te onderzoeken blijft een provocatietest de gouden standaard bij voedselallergieën.

De dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie (DBPCVP) is de meest betrouwbare test om de diagnose te stellen of te verwerpen en om secundaire tolerantie ontwikkeling te onderzoeken na een eerder bevestigde allergie. Anafylactische reacties in het verleden gelden niet als contra-indicatie voor een voedselprovocatie. Echter een veilige klinische setting met de benodigde medicatie, apparatuur en ervaren geschoold personeel is een vereiste. Men dient terughoudend te zijn met provocaties indien er sprake is van actief chronisch eczeem, met grotere kans op een late reactie in de vorm van een exacerbatie van het eczeem of subjectieve klachten waardoor de kans op foutieve interpretaties groter is. Daarnaast is het belangrijk dat luchtwegklachten (met name astma) onder controle zijn en er geen actieve infecties aanwezig zijn, welke de kans op een ernstiger verloop van de allergische reactie aanzienlijk vergroten.

### Provocaties met voeding

Voedselprovocaties kunnen open en dubbelblind uitgevoerd worden.

#### Open

Bij een open voedselprovocatie wordt het verdachte voedingsmiddel in oplopende

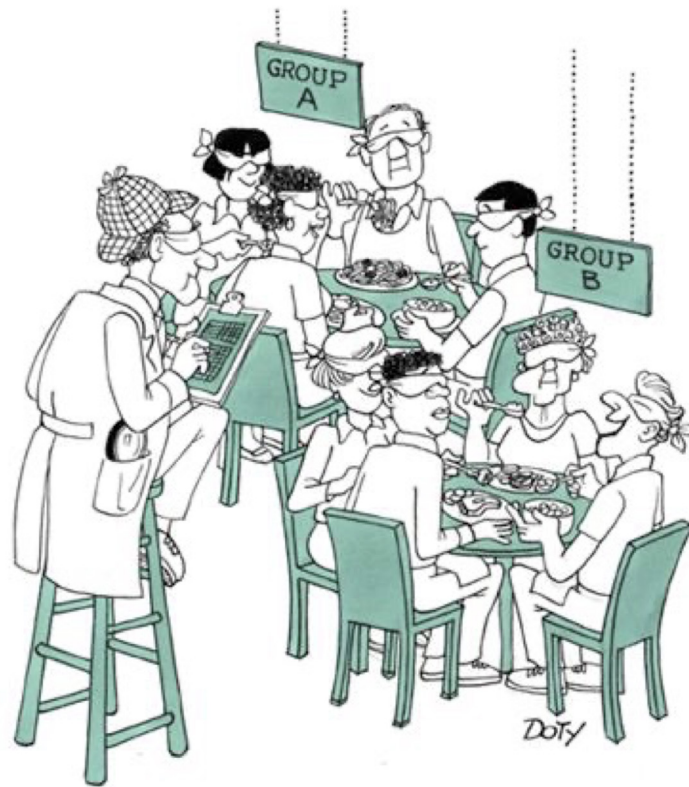
doseringen toegediend. Zowel patiënt, ouder als behandelaar weten welk voedingsmiddel gegeven wordt. Het nadeel van deze vorm van testen is de kans op fout-positieve reacties.

Daarentegen is een negatieve test voldoende bewijs voor de afwezigheid van een voedselallergie en is het grote voordeel dat de patiënt en ouders direct zien dat het te testen allergeen gegeten is wat de kans op succesvolle introductie thuis vergroot.

Indicaties voor deze test zijn: kinderen onder de 5 jaar (koemelk soms niet geschikt), het uitsluiten van de diagnose voedselallergie, angst voor thuis introductie, het niet beschikbaar zijn van goede dubbelblinde receptuur van het allergeen, allergieën of aversie tegen andere producten in de dubbelblinde receptuur, niet kunnen eten van de dubbelblinde receptuur (bv jonge kinderen), tolerantie onderzoek bij een eerder vastgestelde voedselallergie en beoordeling van de aard van de reactie zonder enige twijfels aan de diagnose (drempelbepaling).

#### Dubbelblind

Bij een dubbelblinde voedselprovocatie krijgt de patiënt oplopende doses van een testvoeding (of het te onderzoeken voedingsmiddel verborgen in een maskerende matrix (= verum) of een gematchte testvoeding zonder het voedingsmiddel (= placebo)). De verumdag en de placebodag vinden in willekeurige volgorde plaats, met minimaal 1 week ertussen. Noch de patiënt, noch de behandelaar, noch het provocatieteam weet welke testvoeding op welke dag toegediend wordt. Het is de bedoeling om selectieve waarneming door kind, ouders of behandelaar uit te sluiten, om de angst voor ernstige reacties te neutraliseren en reacties op het verum te kunnen onderscheiden van fluctuaties in het natuurlijk beloop van symptomen, als bijv. opvlaming van eczeem.



**Figuur 7.1.** 'De dubbelblinde voedselprovocatie'

Nadeel is echter dat de test in 2 dagen wordt uitgevoerd en daarmee meer intensief is en meer kosten met zich meebrengt. Ook hier is het belangrijk dat eczeem en luchtwegklachten onder controle zijn en er geen actieve infecties aanwezig zijn.

#### *Uitvoering provocatietesten*

Veiligheid dient voorop te staan.

Onnodig ernstige reacties dienen, indien mogelijk, voorkomen te worden. Reacties dienen vroeg herkend te worden en adequaat opgevangen te worden inclusief protocollaire behandeling en monitoring van vitale functies. De patiënt dient de test te ondergaan op een dagbehandeling of kinderafdeling onder eindverantwoordelijkheid van een kinderarts. Het personeel dient geschoold te zijn in het principe van een provocatietest en het herkennen van allergische reacties in een vroeg stadium.

#### *Praktische uitvoering:*

- De patiënt dient bij het begin van de test in

goede conditie te zijn. Dit betekent niet acuut ziek, geen actief ernstig eczeem of andere klachten van allergische rhinitis dan wel astma. Eventueel kan een longfunctie voorafgaande aan de provocatie helpen in de beslissing of de luchtwegklachten goed genoeg onder controle zijn.

- Antihistaminica moet in principe gestopt worden 3 dagen voorafgaande aan de provocatie. Dit om milde klachten en de eerste symptomen van een allergische reactie zo goed mogelijk te kunnen objectiveren. Indien dit niet mogelijk is dient de beoordelaar van de provocatie zich hiervan bewust te zijn. NB sommige medicatie tegen reisziekte (bv cinnarizine, cyclizine, meclozine) bevatten ook antihistaminica.
- Idealiter wordt gebruikt gemaakt van op blinding gevalideerde receptuur.
- Er zijn een aantal protocollen in Nederland beschikbaar met verschillende receptuur, startdosis, topdosis, doseerschema en tijdsinterval. Dit is van belang omdat een te hoge startdosis of een te kort interval de kans op een ernstige reactie vergroot. Meestal

wordt een tijdsinterval van 20-30 minuten aangehouden tenzij de anamnese anders aangeeft.

- Het definiëren van stopcriteria voor het beëindigen van een voedselprovocatietest blijft een punt van discussie en een internationale universeel gebruikte scoringsmethode ontbreekt nog. Een in Nederland veel gebruikte methode is de PRACTALL richtlijn die ook is opgenomen in de nationale richtlijn voedselprovocatie. Algemeen wordt aangeraden om een provocatie te beëindigen bij objectieve symptomen. Minder consensus is er over het omgaan met subjectieve symptomen. Vooralsnog is het advies om te stoppen bij aanhoudende klachten (langer dan 60 minuten)
- Patiënt mag de provocatieafdeling pas verlaten indien de klachten verdwenen zijn of door een arts beoordeeld als onder controle en op zijn retour.
- Enkele dagen na de laatste test dag wordt gebeld om te horen welke klachten er thuis zijn opgetreden. Na verbreken van de blinderingscode kunnen evt. verschijnselen op de verum en placebodag met elkaar vergeleken worden en de diagnose voedselallergie gesteld dan wel verworpen worden. Vaak wordt dit telefonisch of poliklinisch aan de patiënt en/of ouders/ verzorger(s) meegedeeld en besproken met daarbij het beleid t.a.v. het vermijden dan wel introduceren van het geteste allergeen.
- Als de voedselprovocatietest als negatief afgegeven is, zal hierna een begeleiding van de herintroductie van het allergeen in de thuissituatie plaats dienen te vinden. Het is aangetoond dat zulke begeleiding tot meer succesvolle introducties leidt (evt. met diëtist)

### Provocaties met geneesmiddelen

Provocaties met geneesmiddelen zijn soms het sluitstuk van een diagnostisch traject voor geneesmiddelallergie. De overwegingen hierbij zijn verschillend bij de verschillende (soorten) geneesmiddelen. Soms zullen (intracutane) huidtesten voorafgaan aan provocaties, dit indien de kans op een IgE-gemedieerde reactie

groot is. Ook is het risico van provocaties bij geneesmiddelen moeilijk in te schatten. Absolute contra-indicaties zijn eerdere reacties die kunnen passen bij toxische epidermale necrolyse (TEN)/ Stevens Johnson syndroom of erythema exudativa multiforme (EEM), drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS), ernstige hepatitis of nefritis en hemolytische anemie. Meestal zullen provocaties met geneesmiddelen in centra plaatsvinden met uitgebreidere ervaring met de diagnostiek naar geneesmiddelenallergie. Een uitzondering zijn morbilliform/ maculopapuleuze (non urticariële) reacties op amoxicilline of augmentin. Hierbij kan een getrapte 3 steps provocatie gedaan worden, zonder huidtesten vooraf. (Hoofdstuk 18) Deze “reacties” recidiveren zelden en zijn, als zij voorkomen, doorgaans mild.

### Provocaties met latex

Latex kan type 1 en type 4 allergische reacties geven van zowel de huid als de luchtwegen. De diagnose wordt vaak gemaakt op basis van een suggestieve anamnese en positieve huidtesten en/ of positieve specifiek IgE bepalingen in het bloed. Provocatieonderzoek wordt meestal gedaan bij patiënten met een suggestieve anamnese waarbij huidtesten en specifiek IgE onderzoek negatief zijn. De meest gebruikte vorm van provocatie is de handschoen test Deze test is vooral geschikt om patiënten te diagnosticeren die van latex handschoenen last hebben, en zou vals negatief kunnen zijn bij patiënten die op andere manieren klachten van latex krijgen. Een test met een latex product dat de patiënt ervaart als oorzaak van klachten zou dan overwogen kunnen worden om latex allergie uit te sluiten.

Antihistaminica moeten 3 dagen voor de test gestopt worden, en ook hier moeten luchtwegklachten voldoende onder controle zijn (Hoofdstuk 11) Een latex handschoen wordt gebruikt voor de provocatie met een vinyl handschoen als controle. Nadat de patiënt is nagekeken en de handen gecontroleerd zijn om kleine wondjes uit te sluiten wordt een vinger van beide handschoenen geknipt en over de linker en rechter vinger van de patiënt geschoven. Na 15 minuten wordt de huid geïnspecteerd. Als er geen

reactie van de huid heeft plaatsgevonden wordt de test herhaald nadat de vingers nat gemaakt zijn. Bij een negatieve test na 15 minuten wordt de test nog een keer herhaald met natte handen en de hele rest van de handschoenen. Als er geen huid of andere klachten suggestief voor een allergie optreden, is de test negatief.

### **Proefsteken met levende insecten (bijen en wespen)**

Provocatieonderzoek bij hymenoptera allergie moet uitgevoerd worden met levende insecten omdat provocaties met gezuiverd gif een onderschatting van klinische reactiviteit geven. Ook is de reproduceerbaarheid van allergische reacties op insectensteken maar matig: zelfs individuen met een verhoogd risico op allergische reacties na insectensteken zullen niet bij iedere volgende steek reageren. Dit betekent dat één negatieve proefsteek niet voldoende is voor het uitsluiten van een bij- of wespenallergie.

Proefsteken met levende bijen of wespen worden zelden uitgevoerd bij kinderen omdat er maar zelden een indicatie bestaat voor dit onderzoek. Meestal heeft de proefsteek als doel de noodzaak voor immunotherapie te verduidelijken. Dit kan zich voordoen als er naast een waarschijnlijke medische indicatie voor immunotherapie ook omstandigheden zijn die deze behandeling bijzonder belastend maken. Proefsteken moeten alleen uitgevoerd worden in centra met ervaring met deze test (zie verder Hoofdstuk 16).

### **Ijsblokjestest**

Deze test wordt gebruikt om sommige vormen van koude-urticaria te onderbouwen. Een ijsblokje wordt gedurende 4 minuten aan de binnenkant van de onderarm gefixeerd. Twee minuten nadat het ijsblokje is verwijderd, wordt de plek op de huid geïnspecteerd. Na nog eens 10 minuten wordt de kwaddel die ontstaat bij een positieve test afgelezen zoals bij een huidtest.

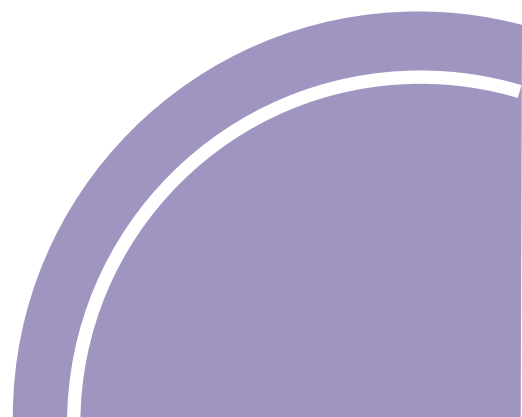
### **Referenties**

- Giulia C. Spolidoro I, Tesfaye Y, Amera, Mustafa Ali M, Sungkutu Nyassi et al. Frequency of food allergy in Europe: An updated systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2022;2:351-68.
- Richtlijn voedselprovocatie en beoordeling provocatie [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/voedselprovocatie/voedselprovocatie\\_-\\_startpagina.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/voedselprovocatie/voedselprovocatie_-_startpagina.html)  
[https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/voedselprovocatie/stopcriteria\\_en\\_boordeling\\_provocatieuitkomst.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/voedselprovocatie/stopcriteria_en_boordeling_provocatieuitkomst.html)
- Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, et al. Standardising double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology – European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report, *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1260-74.

## Deel 2

# Ziektebeelden

*Onder redactie van: Kim Brand & Kelly van de Vorst-van der Velde*







# Constitutioneel eczeem

Anne-Moon van Tuyl van Serooskerken en Suzanne Pasmans

## Inleiding

Constitutioneel eczeem (CE) is een chronische recidiverende jeukende huidaandoening. Synoniemen voor CE zijn atopisch eczeem en atopische dermatitis.

CE is onderdeel van het atopiesyndroom bestaande uit CE, voedselallergie, astma en rhinoconjunctivitis. Atopie is een persoonlijke of familiale aanleg om IgE-antistoffen te produceren in reactie op lage doses allergenen. Bij minimaal 20% van de patiënten met CE is geen specifiek IgE aantoonbaar. Dit betekent dat de aanwezigheid van verhoogd specifiek IgE niet noodzakelijk is voor de diagnose CE.

## Epidemiologie

Meestal begint het eczeem voor de leeftijd van 6 maanden. Bij 60-80% van de kinderen gaat het eczeem in remissie voor de leeftijd van 15 jaar, waarna het bij een deel later weer opvlamt.

In de Westerse landen heeft 15-20% van de kinderen CE. Eczeem is naast astma de meest voorkomende chronische ziekte bij kinderen. Van de kinderen die met een huidafwijking bij de huisarts of kinderarts komen staat na infecties, eczeem op de tweede plaats.

Ongeveer 80% van de kinderen heeft een licht eczeem, 15% matig en 5% ernstig CE.

De volgende factoren zijn geassocieerd met ernstig CE: begin van het eczeem op jonge leeftijd (meestal < 6 maanden), rhinoconjunctivitis, astma en het opgroeien in een stedelijke omgeving. De belangrijkste risicofactor voor persisterend eczeem is de ernst van de aandoening op jonge leeftijd. Daarnaast speelt ook de aanwezigheid van mutaties in het epidermale barrière eiwit filaggrine een grote rol.

Van de kinderen met matig tot ernstig eczeem jonger dan 4 jaar heeft 30-40% voedselallergie en van de kinderen in de leeftijd van 4-7 jaar heeft

30-45% astma en 15-50% rhinoconjunctivitis. De kans op deze comorbiditeit is groter als het eczeem ernstiger is en/of de familieanamnese voor atopie positief is.

## Pathofysiologie

CE is het gevolg van zowel genetische als omgevingsfactoren. Dit resulteert in een multifactoriële aandoening waarbij een gestoorde huidbarrière, dysregulatie van het immuunsysteem, het microbiom en omgevingsfactoren een rol spelen.

## Genetisch

Door ontwikkelingen op het gebied van genetisch onderzoek zijn de verschijnselen van eczeem en de effecten van behandeling beter te begrijpen. De gegeneraliseerde droge huid die bij kinderen met CE in meerdere of mindere mate wordt gezien, is terug te leiden op expressie van weefsel-specifieke huidgenen (zoals mutaties in het epidermale barrière eiwit filaggrine of bijvoorbeeld genen die de mate van vetheid van de huid bepalen). Filaggrine zorgt ervoor dat de huid vocht vasthoudt en beïnvloedt de afweer lokaal. Doordat het eiwit bij 50% van de mensen met matig-ernstig eczeem minder tot expressie komt, is de huid droger en verhoogd doorlaatbaar voor irriterende stoffen en allergenen/antigenen, hetgeen weer leidt tot ontstekingsreacties. Mede hierdoor is de bacterie *S. aureus* meer aanwezig op de huid van mensen met CE. Deze bacterie speelt mogelijk een rol bij de verergering van eczeem.

Daarnaast blijken immuunregulatie genen betrokken bij deze ontsteking in de huid. Ook bij het ontstaan van het atopiesyndroom lijkt expressie van verschillende atopiegenen een rol te spelen.

Waarschijnlijk wordt het fenotype (het klinisch beeld) verklaard door combinaties en variaties in deze genen, samen met omgevingsfactoren.

### Omgevingsfactoren

Daarnaast reageert de huid met eczeem ook sneller op irriterende factoren door de veranderde aanleg in de afweer en de verminderde huidbarrière. Omgevingsfactoren waardoor het eczeem kan verergeren zijn:

- irritantia
- infecties
- huidbeschadiging
- psychosociale factoren

Tot de irritantia behoren o.a. water (dat de huid uitdroogt: dagelijks langdurig douchen of baden wordt afgeraden), zeep (ontvet de huid en verstoort daardoor de huidbarrière verder; te warm water ontvet ook de huid), zweet (droogt uit en zout geeft door irritatie een dermatitis), textiel (met name met een ruwe vezel zoals wol) en resten van waspoeder.

Door de verminderde huid barrière en de veranderde lokale afweer zijn kinderen met CE gevoeliger voor huidinfecties en voor uitbreiding ervan naar de rest van de huid. Dit geldt vooral

voor impetigo (bullosa), maar ook voor mollusca contagiosa, verrucae vulgares en herpesinfecties.

Huidbeschadiging door krabben of een suboptimale behandeling verergert het eczeem en de jeuk. Alternatieven voor krabben, zoals koelen, en een goede behandeling zijn daarmee van groot belang. Stress (dit kan zowel positieve als negatieve stress zijn) verergert het eczeem.

Eczeem als late geïsoleerde reactie (> 6 uur en < 24 uur) door voeding is sporadisch (< 5%) beschreven. Koemelk is dan ook bij kinderen jonger dan 6 maanden meestal geen factor die het eczeem verergert.

### Anamnese en lichamelijk onderzoek

De diagnose CE is een klinische diagnose op basis van de anamnese en lichamelijk onderzoek. Voor het stellen van de diagnose is de jeuk obligaats, naast het chronisch recidiverend beloop en de atopie bij de patiënt of het gezin. Uit praktisch oogpunt is gekozen voor de criteria van Williams (Tabel 8.1). Aanvullend onderzoek is niet noodzakelijk.

### Leeftijdsafhankelijke lokalisatie en symptomen

Vanaf de geboorte valt meestal als eerste de droge huid op. Opvallend is dat deze droge huid vaak het

**Tabel 8.1: Criteria voor het stellen van de diagnose CE volgens Williams**

---

#### Hoofdcriterium

1. Jeuk
- .....

#### Nevencriteria

1. Voorgeschiedenis waarbij het eczeem gelokaliseerd was in de plooien, zoals in elleboogsplooien, knieholten, nek en/of wreef
  2. Persoonlijke voorgeschiedenis van astma en/of hooikoorts (of bij eerstegraads familielid bij patiënten jonger dan 4 jaar)
  3. Een voorgeschiedenis van een droge huid in het afgelopen jaar
  4. Zichtbaar eczeem in de fl xuren zoals buigzijde van de ellebogen, polsen, knieën en enkels (of eczeem van wangen, voorhoofd en/of strekzijde van ledematen bij kinderen jonger dan 4 jaar)
  5. Begin van de aandoening jonger dan 2 jaar (dit criterium vervalt als het kind jonger is dan 4)
-

gehele leven persisteert in meer of mindere mate, onafhankelijk van de aanwezigheid van eczeem. Jeuk bij alleen een droge huid zonder erytheem betekent dat er mild eczeem aanwezig is.

Na twee tot drie maanden ontstaat vaak een jeukend acuut eczeem op de strekzijde van de armen en de benen, bestaande uit een polymorf huidbeeld met vesikels, erytheem, papels en squamae. Wanneer het eczeem nattend is, ontstaan crustae. Bij de zuigeling is het eczeem vooral gelokaliseerd in het gelaat, op het behaarde hoofd, de romp en de strekzijde van de armen en benen. Het gebied rond de neus, mond en het luiergebied zijn niet aangedaan. De reden hiervoor is onduidelijk. Bij het oudere kind neemt het aangedane oppervlak meestal af en is vooral de huid rondom de ogen en bij de plooiën van de ellebogen, knieën, polsen en de wreven aangedaan. In de puberteit zijn vooral het gelaat, de hals en de nek betrokken.

Door de jeuk gaat het kind krabben en zijn op alle leeftijden excoriaties zichtbaar. Door de ontsteking ontstaan vaak hyper- of hypopigmentaties, die meestal na verloop van enkele maanden tot 1 a 2 jaar wegtrekken. Wanneer langdurig op vaste plekken wordt gekrabd ontstaan fors gelichenificeerde (vergroving van de huidlijnen) plekken en 'prurigo nodularis' met excoriaties, die bij genezing weer opnieuw jeuken (in het kader van wondgenezing), waardoor een vicieuze cirkel ontstaat voor het kind. Uit ervaring blijkt dat een aantal kinderen niet alleen op deze plekken krabt als zij jeuk hebben, maar ook bij stress van welke aard dan ook. Om dat te signaleren moet de behandelaar goed doorvragen en is bewustwording van het gedrag bij ouders en kind en goede uitleg hierover een belangrijke stap in de behandeling.

### Scoring ernst eczeem

Gevalideerde scoringsystemen zijn de EASI (Eczema Area and Severity Index) en SCORAD (Severity Scoring of Atopic Dermatitis index). De Three Item Severity (TIS-score), EASI en SCORAD correleren allen goed.

De ernst van het eczeem kan op eenvoudige wijze gescoord worden met de TIS-score (Tabel 8.2). Voorwaarde is dat de hele huid wordt bekeken. De meest representatieve huidafwijking wordt beoordeeld. Op basis van de opgetelde score wordt het eczeem ingedeeld in:

Een licht erytheem, weinig tot geen oedeem en geen tot geringe excoriaties tellen op tot TIS-score <3: mild eczeem. Wanneer er sprake is van excoriaties als gevolg van de jeuk wordt de TIS-score 3-5: matig eczeem. Wanneer er sprake is van duidelijk erytheem en oedeem en ernstig jeuk komt dit tot een TIS-score >6: ernstig eczeem. Het nadeel van de TIS is dat het lichaamsoppervlak niet wordt meegenomen.

De EASI en SCORAD kunnen via een digitaal programma worden berekend (EASI-SCORAD app).

### Infecties

Voor het stellen van de diagnose geïnfecteerd (bacterieel of viraal) CE is het afnemen van een bacterie- of viruskweek niet noodzakelijk en is lichamelijk onderzoek afdoende.

- Bacteriën kunnen worden geïsoleerd van de huid van kinderen met CE. Bij 90-100% van de kinderen wordt *Staphylococcus aureus* aangetroffen op de aangedane huid, bij 30% bètahemolytische streptokokken. Het aantal

Tabel 8.2: TIS-score

	0	2	3
<b>Mate van roodheid (erytheem)</b>	Geen tot licht erytheem	Zichtbaar, niet ernstig	Ernstig erytheem
<b>Mate van zwelling (oedeem)</b>	Geen tot licht oedeem	Zichtbaar, niet ernstig,	Ernstig oedeem
<b>Mate van krabeffecten (excoriaties)</b>	Geen tot lichte effecten	Zichtbaar, niet ernstig,	Ernstige effecten

bacteriën op de niet-aangedane huid is lager dan op de eczematuze huid. De diagnose geïnficeerd eczeem is een klinische diagnose en wordt gesteld op basis van de aanwezigheid van pustels, exsudaat, crustae en een toename van de jeuk. Ook bij een onverklaarde verergering kan hieraan gedacht worden.

- Ook de diagnose herpes-simplexinfectie bij CE is een klinische diagnose aan de hand van een monomorfe vesiculo-erosieve efflorescentie in een herpetiforme (gegroepeerde) rangschikking. Denk aan het ontstaan van het ernstige klinisch beeld van eczema herpeticum waarbij de patiënt naast het gedissemineerde herpes-simplexbeeld ook algemene malaise, koorts en lymfadenopathie heeft.

### Aanvullend onderzoek

Voor het behandelen van CE is geen aanvullend allergologisch onderzoek nodig. Echter bij 5-40% van de jonge kinderen met matig tot ernstig CE (respectievelijk voor de eerste lijn 5% en derde lijn 40%) bestaat een verhoogd risico op een voedselallergie naast het CE, dat zich uit in acute klachten binnen twee uur na inname van de voeding. Indien er in de anamnese aanwijzingen zijn voor een acute allergische reactie (jeuk en/of zwelling in de mond, keel, benauwdheid, gegeneraliseerde urticaria, braken, diarree, bewustzijnsdaling), is allergologisch-diagnostisch onderzoek aangewezen. Bij niet-acute allergische reacties dient allergologisch onderzoek zelden te worden verricht. Een eliminatiedieet mag niet alleen worden voorgeschreven op basis van sensibilisatie (specifiek IgE en/of huidtest). Omdat het bij sensibilisatie in 50-70% van de gevallen gaat om fout-positieve testen, dient dit te worden onderbouwd met (liefst dubbelblind, placebogecontroleerd) voedsel provocatieonderzoek, waarbij het allergeen in opklimmende hoeveelheden wordt aangeboden onder klinische omstandigheden. Aan de ouders en het kind wordt uitgelegd dat wetenschappelijk is aangetoond dat het saneren van huisstofmijt of eliminatie van voeding geen effectieve behandeling van het eczeem is. Benadrukt dient te worden dat eczeem niet wordt veroorzaakt door een voedselallergie. De verminderde huidbarrière en

de veranderde activering van het afweersysteem zorgen voor het eczeem. Wel is het zo dat kinderen met eczeem makkelijker een voedselallergie kunnen krijgen. Dit komt omdat voedingsresten uit de omgeving (b.v. pinda of ei) in de ontstoken eczeemhuid terecht komen. Als dat voedingsmiddel nog niet gegeten wordt, weet het lichaam nog niet dat het voeding is. Dit heeft tot gevolg dat voeding in de huid met eczeem als lichaamsvreemd herkend kan worden. Dan kan er een afweerreactie (zie hierboven) tegen voeding ontstaan. In de huid wordt dan een urticariële reactie gezien en niet eczeem. Omdat het afweersysteem wordt aangezet door een allergische reactie kan een bestaand eczeem na een allergische reactie wel opvlammen.

Het geven van een dieet kan leiden tot voedingsdeficiënties, psychosociale isolatie en juist tot het ontwikkelen van acute allergische klachten bij voorheen tolerante kinderen met CE voor hetzelfde voedingsmiddel.

Bij een vastgestelde voedselallergie wordt geadviseerd een eventueel dieet in samenwerking met een diëtiste op te stellen. De relevantie van het ingestelde dieet dient jaarlijks bij kinderen te worden geëvalueerd met behulp van (liefst dubbelblind placebogecontroleerd) provocatieonderzoek.

### Differentiaaldiagnose

Het major criterium jeuk helpt om constitutioneel eczeem te onderscheiden van andere aandoeningen.

#### Scabiës

Jeuk past ook bij scabiës, waarbij meestal mensen in de omgeving ook jeuk hebben. Opvallend in het verhaal is het plotselinge begin en de lokalisatie in de plooien tussen de vingers, de liezen en het genitaal gebied. Bij kinderen die nog niet lopen zijn juist de handpalmen en voetzolen aangedaan.

#### Ichthyosis

Een droge huid en jeuk worden ook gezien bij ichthyosis. Vaak is de extreem droge huid pas zichtbaar wanneer de dermatitis behandeld is. Vaak is de huid gegeneraliseerde lichenificatie zichtbaar en met name voelbaar.

## **Psoriasis**

Scherp begrensde dermatitis zonder schilfering kan ook passen bij psoriasis die bij kinderen vaak jeukt en nog niet de typische schilfering heeft zoals we die kennen bij volwassenen.

## **Seborrhoïsch eczeem**

Minder jeuk wordt gezien bij seborrhoïsch eczeem, dat meestal onder de leeftijd van 6 weken begint en gelokaliseerd is in de oksels, liezen en in het luiergebied en waarbij de familieanamnese voor atopie vaak negatief is.

## **Dermatomycose**

Een dermatomycose komt weinig en wordt vaak verward met (nummulair) eczeem, is unilateraal aanwezig en er is sprake van randactiviteit.

## **Behandeling**

Optimale behandeling van eczeem is mogelijk en noodzakelijk. Bij kinderen die veel jeuk hebben kan dit op korte en lange termijn van invloed zijn op hun ontwikkeling. De langdurige aanwezigheid van jeuk kan chronische stress en onrust veroorzaken, die, als dit maar lang genoeg duurt, mogelijk niet meer reversibel is wanneer het eczeem rustig wordt. Het hebben van matig tot ernstig eczeem is geassocieerd met het hebben van gedragsproblematiek, depressie, ADHD en autisme. Verder kan de chronische inflammatie van het grote huidoppervlak mogelijk ongunstig zijn voor de lichamelijke ontwikkeling van het kind.

### *Belevingsgerichte zorg*

Bij belevingsgerichte zorg wordt zorg geboden vanuit de perceptie van het kind en de ouders, zodat op zo'n effectief mogelijke manier de volgende behandoelen worden bereikt: het eczeem optimaal behandelen (liefst geen eczeem) en optimale zelfredzaamheid bij het kind en de ouders. De stappen in de belevingsgerichte zorg bij CE worden hierna afzonderlijk besproken.

### **1. Voorlichting**

De voorlichtingsfase kost veel tijd (en kan eventueel ook worden gedaan door een verpleegkundige) en begint met het inventariseren

van wat de ouders over het CE weten en welke vragen ze hebben (besef bij kind/ouders dat de aandoening chronisch is; genezen is niet mogelijk, maar behandelen wel; jeuk kan erg belastend zijn; jeuk kan stress induceren bij het kind maar ook in het hele gezin en vice versa; nadruk leggen op vette en ontstekingsremmende zalven; aandacht voor uitlokkende omgevingsfactoren). Naast mondelinge wordt schriftelijke of digitale informatie gegeven (<http://www.huidhuis.nl/huidaandoening/constitutioneel-eczeem>) en wordt verwezen naar de websites van de patiëntenvereniging ([www.vmce.nl](http://www.vmce.nl)). Ook is het van belang na te gaan of het kind met CE een volwaardige voeding heeft en met name voldoende calcium en vitamine D krijgt, met dagelijks voldoende lichaamsbeweging.

## **2. Behandeling**

### *Behandeling van jeuk*

Jeuk wordt veroorzaakt door een ontsteking in de huid, die wordt geremd met lokale immuunsuppressiva. Antihistaminica hebben geen effect op het eczeem. Wel kunnen zij door hun sederende werking (zoals bij dimetindeen of hydroxyzine) voor de nachtelijke jeuk enkele dagen worden voorgeschreven vanaf de leeftijd van 1 jaar.

### *Lokale dermatocorticosteroiden*

Lokale dermatocorticosteroiden zijn veilig, ook bij jarenlang gebruik, indien ze volgens instructie worden toegepast (Tabel 8.7 en 8.8). Er zijn verschillende potentieklassen lokale corticosteroiden (Tabel 8.3): bij een mild eczeem is een klasse 1-2 meestal voldoende; bij een matig eczeem kan aanvankelijk gekozen worden voor een klasse 2-3, waarna in de onderhoudsfase overgegaan kan worden op een klasse 2; bij een ernstig eczeem gaat de voorkeur uit naar een klasse 3, waarna kan worden overgegaan naar een lagere klasse in een rustige fase. Naast de ernst van het eczeem is de keuze van de klasse corticosteroid afhankelijk van de leeftijd van de patiënt en de lokalisatie van het eczeem. In het gelaat (ook op de oogleden) kan voor een lagere klasse of voor een minder frequent gebruik van

Tabel 8.3: Voorbeelden van corticosteroidzalven uit verschillende potentieklassen

<b>Klasse 1: weinig potent</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hydrocortison 1%</li></ul>
<b>Klasse 2: matig potent</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Triamcinolon 0,1%</li><li>• Clobetason 0,05%</li><li>• Flumetason 0,02%</li></ul>
<b>Klasse 2-3: potent</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hydrocortisonbutyraat 0,1%</li><li>• Fluticason 0,05%</li><li>• Mometason 0,1%</li></ul>
<b>Klasse 3: sterk potent</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Betamethason 0,1%</li></ul>
<b>Klasse 4: zeer sterk potent</b> (niet bij kinderen)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Betamethasondipropionaat 0,05%</li><li>• Clobetasol 0,05%</li></ul>

een sterkere klasse gekozen worden. Bij een chronisch gelichenificeerd eczeem (polsen, wreven) kan wat langer voor een sterker lokaal dermatocorticosteroid gekozen worden of voor afdekken met een verband waardoor de werking toeneemt.

Ouders en professionals zijn vaak bang voor bijwerkingen van lokale corticosteroidzalven, waardoor ze de zalf niet durven te smeren bij hun kind. Vraag ouders op te schrijven hoelang ze met een tube doen: dit geeft zowel inzicht in te veel als te weinig gebruik. Het helpt vaak ouders bewust te laten worden dat een chronisch actief eczeem de groei en ontwikkeling van het kind kan belemmeren. Fluticason en mometason zijn nieuwere generatie dermatocorticosteroiden, die een kortere halfwaardetijd hebben waardoor waarschijnlijk een afbouwschema naar om de dag effectiever is (<http://www.huidhuis.nl/huidaandoening/constitutioneel-eczeem>).

Het gebruik van klasse-4-corticosteroiden wordt bij kinderen ten zeerste afgeraden vanwege de ernstige bijwerkingen die zowel lokaal als systemisch hierbij kunnen optreden. Op het behaarde hoofd kan het beste een emulsie gebruikt worden zoals locoid, topicorte of mometason emulsie voor de behandeling van de ontsteking. Bij kinderen dienen lotions die

vaak alcohol bevatten en daardoor bijten en de huid uitdrogen, vermeden te worden.

#### *Lokale immunomodulatoren*

Lokale immunomodulatoren (TIM's), pimecrolimus en tacrolimus, zijn het corticosteroid sparend alternatief voor lokale corticosteroidzalven vanaf de leeftijd van 2 jaar (Tabel 8.4). Voordeel is dat ze niet tot huidatrofie leiden. De TIM's zijn effectief bij licht tot matig eczeem zoals rondom de ogen. Bij ernstig eczeem en bij acuut eczeem zijn lokale corticosteroidzalven effectiever en minder branderig. In een rustige fase van een matig tot ernstig eczeem kunnen ze als corticosteroid sparend middel worden gebruikt over de gehele huid als preventie.

#### *Bestrijden van de droge huid ter preventie*

Door de genetisch veranderde vetsamenstelling van de huid hebben alle kinderen met CE in meerdere of mindere mate last van een droge huid, waardoor de huidbarrière is verstoord. Het gebruik van emolliens (vettende crèmes en zalven) om deze barrière te herstellen is dan ook een essentieel onderdeel van de behandeling van eczeem dat niet vergeten mag worden. Geadviseerd wordt dagelijks onafhankelijk van de activiteit van het eczeem de gehele huid (niet alleen de eczeemplekken) in te zalven,



Tabel 8.4: Lokale immunomodulatoren (tweedelijnsbehandeling)

	Tacrolimus	Pimecrolimus
<b>Overeenkomend met steroïd klasse</b>	2	1
<b>Atrofie huid</b>	Geen	Geen
<b>Irritatie huid</b>	Ja, bij start	Ja, minder
<b>Systemische resorptie</b>	Nauwelijks	Nauwelijks
<b>Infectiegevoeligheid</b>	Niet verhoogd	Niet verhoogd
<b>(UV-)carcinogenese</b>	Onbekend	Onbekend

Tabel 8.5: Emollientia van minder vet naar meer vet; meer vet heeft bij eczeem de voorkeur

Basis	Preparaat
Crème	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cetomacrogolcrème</li> <li>• Lanette crème</li> </ul>
Vetcrème	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaseline cetomacrogolcrème</li> <li>• Vaseline lanette crème</li> </ul>
Zalf	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Koelzalf (= unguentum leniens is eigenlijk een vet crème)</li> <li>• Cetomacrogol zalf</li> <li>• Lanette zalf</li> <li>• Paraffine vaseline in gelijke delen</li> </ul>

bij voorkeur 's avonds voor het slapen gaan en zeker na het douchen of bad (Tabel 8.5). Van belang is om bij de controle te evalueren of de vette zalf bevalt. Zo nodig kan een andere worden voorgeschreven. De werking kan nog worden versterkt met een verbandpak voor de nacht. Bij transpireren (warm weer en sporten) kan een vette zalf te veel afsluiten hetgeen kan leiden tot een hyperthermie, irritatie dermatitis en folliculitis. Tijdelijk kan dan gekozen worden voor een crème. Het gebruik van badolie is toegestaan, maar kan het insmeren met een vette zalf niet vervangen, kan het bad glad maken en leidt tot een aspiratie risico.

#### Leefstijl adviezen

##### *Uitdrogende prikkels vermijden*

Douche maximaal 2 à 3 maal per week lauwarm gedurende vijf à tien minuten. Tijdens het wassen kan het water tussendoor uitgezet worden. Na het douchen of baden moet de huid drooggedept en meteen ingesmeerd worden met een vettende crème of zalf. Bij zwemles wordt geadviseerd vooraf (vette zalf; geen lanette omdat dit wit uitslaat in chloorwater) en na het zwemmen (kort het chloorwater afdouchen en invetten) intensiever te behandelen. Irritatie door

transpiratie bij warm weer wordt voorkomen door tijdelijk een crème te gebruiken, door na het sporten kort af te spoelen en door liever geen synthetische kleding te dragen. Vermijden van wol en niet uitgespoelde waspoeder in kleding. Vettere zalven te gebruiken bij een lagere luchtvochtigheid. Vermijden van zonlicht bij een actief eczeem en blootstelling met protectie (behalve tussen 11-15 uur) bij een licht eczeem. Sunscreens zonder chemische filters zijn aan te raden.

#### *Beschadiging van de huid voorkomen*

Door het krabben kan de huid beschadigen. Een deel van de schade kan voorkomen worden door de nagels kort te knippen, vette zalven te gebruiken, katoenen handschoenen aan te doen, buisverband aan te brengen of een krabpak te dragen (Tabel 8.6). Sommige kinderen blijven krabben ondanks dat het eczeem is verbeterd. Vaak is het krabben dan een gewoonte geworden. Behandeling bestaat uit een 'habit reversal' door de psycholoog.

#### *Gepigmenteerde huid*

Vaak is het eczeem onderbehandeld bij de gepigmenteerde huid doordat de roodheid minder goed opvalt door het pigment. Ook kan het eczeem meer papuleus zijn en door het sneller optreden van lichenificatie kan het eczeem minder actief lijken. Verder is de donkere huid vaak droger, waardoor vaak vettere en andere zalven nodig zijn, zoals

paraffine-vaseline ana of cetaceum 5% in cetomacrogolcrème. (<http://www.huidhuis.nl/thema/kenmerken-donkere-huid>)

#### *Bestrijden van complicaties, zoals infecties*

Wanneer de huidbarrière beschadigd is, bijvoorbeeld door krabben en/of infectie, bestaat de behandeling uit het tegelijk behandelen van de infectie, het behandelen van het aanwezige eczeem (ook bij open wondjes), het herstellen van de huidbarrière en het opnieuw voorkomen van infectie. Bij een bacteriële infectie wordt afhankelijk van de uitgebreidheid en de aanwezigheid van systemische klachten gekozen voor lokale therapie bestaande uit fusidine crème of systemische therapie bestaande uit flucloxacilline of een macrolide zoals azitromycine of claritromycine. Bij een virale infectie wordt gekozen voor een orale therapie met valaciclovir (of een intraveneuze therapie met aciclovir).

### **3. Instructie**

De instructie over de behandeling en leefstijladviezen kan eventueel ook door een daarvoor opgeleide verpleegkundige, doktersassistente of huidtherapeut worden gegeven. De volgende aandachtspunten zijn van belang:

Bij het voorschrijven van lokale corticosteroïden horen de volgende instructies:

Bij het voorschrijven van de hoeveelheid en het instrueren kan de 'fingertip unit' (<https://huidhuis.nl/aandoeningen/constitutioneel-eczeem/>) als maat

## **Tabel 8.6: Verbandmaterialen**

*Het dragen van anti krab pakken kan voor sommige patiënten helpen bij de behandeling.*

- Lohman, neurodermitis coater
- Derma Silk coater, leggings, pulli's, shirts, rompertjes, handschoentjes
- PadyCare silvercoated coater, leggings, pulli's, shirts, rompertjes, handschoentjes
- Tubifast leggings, pulli's, shirts, buisverbanden
- Strakke katoenen pyjama

worden gebruikt (of zie ook zalfapp van UMCU/WKZ). Om te weten hoeveel medicinale zalf nodig is per lichaamsdeel is een schema gemaakt, dat uitgaat van de vingertop als maateenheid (Tabel 8.7). Ouders ervaren het als een prettig hulpmiddel bij het gebruik van lokale corticosteroidzalven. Het emolliens mag pas een uur na het lokale corticosteroid worden aangebracht, anders is het lokale corticosteroid minder werkzaam ([https://huidhuis.nl/wp-content/uploads/2021/12/a-Standaard\\_afbouw\\_en\\_onderhoudsschema-Medicinale-zalf.pdf](https://huidhuis.nl/wp-content/uploads/2021/12/a-Standaard_afbouw_en_onderhoudsschema-Medicinale-zalf.pdf)).

De lokale corticosteroidzalven worden in de acute fase soms een week eenmaal daags toegepast, bij voorkeur 's ochtends. Vanwege het reboundeffect dienen lokale corticosteroidzalven geleidelijk te worden afgebouwd volgens een afbouwschema dat kan wisselen per immuunsuppressivum (Tabel 8-8). Het gevaar van een afbouwschema is dat het schema strikt wordt gehanteerd en niet primair naar de activiteit van het eczeem wordt gekeken. Het is ook voor de kinderen en de ouders goed om de verschillen tussen lotions, crèmes, zalven te kennen. Het verschil tussen een zalf, crème en lotion is de hoeveelheid vet en water. Een zalf bevat veel vet en weinig water, een crème minder

**Tabel 8.7: Vingertop als maateenheid voor zalven**

Leeftijd	Hoofd/hals	Arm/hand	Been/voet	Romp/voorkant	Rug/dijen	Hele lichaam	Gram per week
<b>3-12 mnd</b>	1*	1	1,5	1	1,5	8,5	30 gr
<b>1-2 jaar</b>	1,5	1,5	2	2	3	13,5	50 gr
<b>3-5 jaar</b>	1,5	2	3	3	3,5	18	65 gr
<b>6-10 jaar</b>	2	2,5	4,5	3,5	5	24,5	85 gr
<b>volwassene</b>	2,5	4	8	7	7	40	140 gr

\* Aantal FTU's (vingertopeenheden); 1 FTU is ongeveer gelijk aan 0,5 gram zelf

**Tabel 8.8: Voorbeeld van een afbouwschema voor lokale corticosteroiden**

	Ma	Di	Wo	Do	Vr	Za	Zo	Bijz
<b>Week 1</b>	2x	2x	2x	2x	2x	2x	2x	
<b>Week 2</b>	1x	1x	1x	1x	1x	1x	1x	
<b>Week 3</b>	1x	1x	1x	1x	1x			
<b>Week 4</b>	1x	1x	1x	1x				
<b>Week 5</b>	1x	1x	1x					
<b>Week 6</b>	1x	1x						
<b>Week 7</b>	1x							

Remissie inductie: start met sterk lokaal steroid

vet en meer water en een lotion bevat veel water. Lees verder op: <http://www.huidhuis.nl/skin-diseases/constitutioneel-eczeem>.

#### 4. Begeleiding

Het begeleiden van een chronisch recidiverende jeukende huidaandoening bestaat allereerst uit het evalueren van de behandeldoelen:

- Heeft het kind inderdaad geen eczeem meer?
- Hoe is het kind met verergeringen van het eczeem omgegaan in de afgelopen periode?
- Wordt het eczeem dagelijks beoordeeld?
- Wordt van het zalven een leuk moment van de dag gemaakt?
- Wordt het kind positief gestimuleerd om zelf te zalven?
- Gebruikt het kind de lokale corticosteroiden en/of de TIM's adequaat?
- Hoelang doet het kind met een tube?
- Beseffen ouders en kind het vergrote risico op huidinfecties door de gestoorde huidbarrière?
- Heeft het kind leren omgaan met het CE in het dagelijks leven?
- Beseffen het kind en de ouders dat stress van invloed is op het eczeem?
- Weten ze welke maatregelen ze in de zon moeten nemen?
- Krijgt het kind voldoende calcium en vitamine D?
- Heeft het kind dagelijks voldoende lichaamsbeweging?

##### *Psychosociale aspecten*

Zowel kinderen met eczeem als hun ouders worden verwezen naar de Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem (<http://www.vmce.nl>). Deze vereniging is actief en kan in velerlei opzichten tot steun zijn. CE kan invloed hebben op de levenskwaliteit van het kind en op het functioneren van het gezin. Naarmate het eczeem ernstiger is, wordt deze invloed belangrijker. Daarom is een goede begeleiding van het kind met CE en de ouders essentieel naast de behandeling van het eczeem. Naast de behandelend arts kan een daarvoor opgeleide verpleegkundige hierbij helpen. Verder is het advies laagdrempelig naar een kinderpsycholoog te verwijzen binnen een

multidisciplinair team in een expertisecentrum of via de huisarts.

##### *Doorverwijzing bij constitutioneel eczeem*

Doorverwijzing naar een dermatoloog dient plaats te vinden als het eczeem niet langdurig (tijdelijk) weggaat met de ingestelde lokale behandeling en bij matig tot ernstig CE. Verwijzing naar een derdelijns centrum of tweedelijns expertisecentrum is te overwegen bij een (matig tot) ernstig eczeem, bij een persisterend therapieresistent eczeem en bij complexe problematiek binnen de atopie, zoals een uitgebreide voedselallergie.

In een kleine groep patiënten kan in een expertisecentrum gekozen worden voor systemische behandeling met bv. ciclosporine of methotrexaat of 1 van de nieuwere middelen (biologicals of JAK-remmers voor CE).

#### Prognose

CE is in principe een chronisch recidiverende aandoening. De aanleg voor de droge huid bij CE persisteert. Ongeveer 80% van de kinderen heeft een licht (tot matig) eczeem en 20% een matig tot ernstig eczeem. Het eczeem zelf heeft vaak een gunstige prognose, in die zin dat bijna de helft van de kinderen met CE klachtenvrij wordt voor de leeftijd van 7 jaar en ongeveer 75% voor de puberteit. Bij 15-20% persisteert het eczeem tot in de adolescentiefase. Van de patiënten die klachtenvrij worden, krijgt ongeveer een derde deel later echter opnieuw klachten van CE. Daarnaast heeft 20-40% van diegenen bij wie CE persisteert tot op de volwassen leeftijd, gedurende een kortere of langere periode geen eczeem.

## Referenties

- CBO richtlijn Constitutioneel eczeem ([www.cbo.nl](http://www.cbo.nl))
- Cork MJ. Comparison of parent knowledge, therapy utilisation and severity of atopic eczema before and after explanation and demonstration of topical therapies by a specialist dermatology nurse. *Br J Dermatol* 2003;149:582-9.
- Long CC, Finlay AY. The finger tip unit- A new practical measure. *Clin Exp Dermatology* 1991;16:444-7.
- NHG-standaard Constitutioneel eczeem ([www.artsennet.nl](http://www.artsennet.nl)).
- Pasmans SGMA. Behandeling van Constitutioneel Eczeem. *Tijdschrift Praktische Pediatrie* 2007;1:19-25.
- Pasmans SGMA. Voedselallergie en eczeem bij kinderen: wat is de relatie? *Ned Tijdschr Kindergeneesk* 2008;76:72-7.
- Rapport voor de Gezondheidsraad over Voedselallergie. [www.gezondheidsraad.nl/voeding](http://www.gezondheidsraad.nl/voeding)

## Websites

<http://www.huidhuis.nl/skin-diseases/constitutioneel-eczeem>

<http://www.vmce.nl>

# 9

## Voedselallergie

Hans de Groot en Yvonne Duijvestijn

### Inleiding

De prevalentie van voedselallergie in de algemene bevolking ligt naar schatting tussen 1% en 3%; voor kinderen worden percentages tussen 4 en 6% genoemd. Het percentage ouders dat ervan overtuigd is dat hun kind een voedselallergie heeft, is aanmerkelijk hoger: tussen 12 en 25%. Definitieproblemen spelen hierbij een rol. Verschillende termen worden door elkaar gebruikt. De European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) heeft een op het pathofysiologisch mechanisme gebaseerde indeling voorgesteld. Voedselallergie is volgens die definitie een ongewenste reactie op voeding waarbij het immuunsysteem een rol speelt. De reactie kan al dan niet IgE-gemedieerd of niet IgE-gemedieerd zijn. Bij voedselintolerantie verloopt de ongewenste reactie op voeding niet via een immunologisch mechanisme. Het best bekende -zij het bij kinderen zeldzame- voorbeeld daarvan is lactose-intolerantie. De overkoepelende term voor ongewenste reacties op voeding, inclusief voedselaversie, is voedselovergevoeligheid (food hypersensitivity).

### Pathofysiologie

#### Orale tolerantie

Het gastro-intestinale immuunsysteem maakt onderscheid tussen ongewenste lichaamsvreemde eiwitten afkomstig van micro-organismen, en 'gewenste' eiwitten afkomstig uit de voeding. Eiwitten van pathogene micro-organismen lokken een sterke immunologische reactie uit. Het uitblijven van dergelijke reacties tegen voedsleiwitten wordt orale tolerantie genoemd. De immunrespons wordt verzorgd door het gut-associated lymphoid tissue (GALT), bestaande uit peyerplaques, intra-epitheliale lymfocyten en lymfocyten in de lamina propria. Antigenen komen het lichaam binnen via de M-cellen,

gespecialiseerde epitheelcellen die het lymfoïde weefsel (B- en T-cellen) in de peyerplaques overdekken. M-cellen sluizen de antigenen door naar de antigeen presenterende cellen in de peyerplaques. Het contact met een antigeen induceert de differentiatie van T-cellen tot effector-T-cellen, die met B-cellen migreren naar de mesenteriale lymfeklieren en de systemische circulatie. Uiteindelijk keren ze terug naar de lamina propria of bereiken ze de mucosa van andere orgaansystemen, waar ze, al naargelang de aard van het antigeen, immunoprotectie of tolerantie verzorgen.

#### Moedermelk

Borstvoeding beschermt tegen voedselallergie. Het oorzakelijk mechanisme is niet geheel bekend; wat een rol zou kunnen spelen is de aanwezigheid in moedermelk van lectinen en oligosachariden (die de groei van lactobacillen en bifidobacteriën bevorderen), specifiek secretair IgA en lymfocyten (die de groei van pathogene bacteriën tegengaan) en groeifactoren en cytokinen (die de rijping van de eigen mucosale afweer van de zuigeling bevorderen).

#### IgE-gemedieerde voedselallergie

Meestal ontstaat voedselallergie doordat B-cellen IgE-antilichamen tegen specifieke voedselallergenen maken. Dit specifiek IgE koppelt zich aan mestcellen (sensibilisatie). Als het allergeen zich bij hernieuwd contact bindt aan IgE-moleculen op het mestceloppervlak (crosslinking), komen mediators vrij als histamine, plaatjesactiverende factor en serotonine. Deze mediators veroorzaken de allergische reactie. IgE-afhankelijke reacties ontstaan binnen twee uur na contact met het allergeen.



### Risicofactoren

De belangrijkste risicofactor voor het ontstaan van voedselallergie is een atopische constitutie. Ook contact met sigarettenrook (passief roken) is een risicofactor. Het is onbekend waarom en wanneer een atopische patiënt op een bepaald voedingsmiddel reageert. Een tiental allergenen is verantwoordelijk voor 90% van de gevallen van de IgE-gemedieerde voedselallergie (zie ook Tabel 9.1).

### Anamnese

De symptomen van voedselallergie zijn specifiek. Er bestaat grote variatie wat betreft de betrokken organen en de ernst van de reactie. Bij de anamnese let men op de tijdsrelatie tussen inname van een voedingsmiddel en het ontstaan van de klachten, de reproduceerbaarheid ervan en aard en ernst van de klachten. Bij IgE-gemedieerde voedselallergie ontstaan de klachten meestal binnen twee uur na de inname van het voedingsmiddel. Atypische klachten, zoals gedragsproblemen zonder specifieke allergische symptomen, blijken vrijwel nooit te herleiden tot voedselallergie. Samenstelling en bereiding van de voeding kunnen invloed hebben op de klachten. Bij verdenking op voedselallergie is een goede voedingsanamnese essentieel. Bij borstgevoede zuigelingen vraagt men naar de voeding van de moeder, met speciale aandacht voor de consumptie van koemelk, soja en kippenei. Als de ouders zelf

in de veronderstelling zijn dat de klachten van hun kind worden veroorzaakt door voedselallergie, moet men zien te achterhalen waarop deze veronderstelling is gebaseerd. Zeker als het niet om één voedingsmiddel gaat, maar om meerdere producten, moet ook worden nagegaan wat de consequentie ervan is voor de volwaardigheid van de voeding die het kind inmiddels krijgt. De diëtist kan met een gedetailleerde voedingsanamnese voor extra informatie zorgen.

### Zuigelingen

Hoewel de anamnese cruciaal is voor het inzetten van eventuele verdere diagnostiek, veroorzaakt voedselallergie geen specifieke symptomen. Naast reacties van huid, maag-darmstelsel en luchtwegen kunnen ook gegeneraliseerde reacties optreden (zie Tabel 9.2).

Eczeem als enige uiting van voedselallergie is zeldzaam; men moet eraan denken als bij zuigelingen het eczeem onvoldoende reageert op adequate lokale behandeling. Meestal betreft het koemelk- of kippeneiwitallergie. Ook huilen en onrust wordt zelden veroorzaakt door voedselallergie. Een enkele keer leidt eliminatie van het verdachte allergeen echter tot snelle verbetering van de klachten. Deze bevinding moet altijd worden bevestigd door ongeveer 4 weken na instellen van het dieet een (dubbelblinde placebocontroleerde) voedselprovocatie uit te voeren. Een groot deel van deze kinderen blijkt

**Tabel 9.1: Belangrijkste voedselallergenen op kinderleeftijd in Nederland**

- Koemelk
- Kippenei
- Pinda
- Noten (vooral hazelnoot, walnoot en cashewnoot)
- Vis, schaal-/schelpdieren
- Kiwi
- Tarwe
- Soja

Tabel 9.2: Symptomen die kunnen wijzen op een voedselallergie bij zuigelingen

Orgaansysteem	Symptomen
<b>Maagdarmkanaal</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Braken</li><li>• Diarree</li><li>• Bloed bij de ontlasting</li><li>• Voedselweigering</li></ul>
<b>Huid</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Constitutioneel eczeem</li><li>• Urticaria</li><li>• Vluchtig exantheem</li><li>• Jeuk</li><li>• Angio-oedeem</li></ul>
<b>Luchtwegen</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Rhinoconjunctivitis</li><li>• Bronchusobstructie</li></ul>
<b>Algemeen</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Kolieken</li><li>• Ontroostbaar huilen, onrust</li><li>• Groeivertraging</li><li>• Anafylaxie</li></ul>

dan toch niet op het allergeen te reageren, zodat de voeding weer kan worden genormaliseerd.

#### *Oude kinderen*

Bij oudere kinderen lijken de klachten van voedselallergie meer op die bij volwassenen. Het klachtenpatroon dat het vaakst wordt gezien, wordt het orale allergie syndroom (OAS) genoemd: jeuk aan lippen en mond, soms doortrekkend naar de oren en eventueel gecombineerd met zwelling van lippen of farynx. Het OAS treedt op na het eten van fruit en groente. Het is onderdeel van het paraberksyndroom, waarbij allergische rhinoconjunctivitis ('hooikoorts') veroorzaakt door allergie voor berkenpollen, graspollen of bijvoetpollen gepaard gaat met kruisreactiviteit voor homologe epitopen in de eiwitten van bepaalde soorten groente, fruit en noten. Omdat die eiwitten niet bestand zijn tegen maagzuur, komen systemische verschijnselen daarbij vrijwel nooit voor. Ook verhitten en bewerken doen de allergeniciteit van deze kruisreagerende voedingsmiddelen verdwijnen. Patiënten die OAS-klachten hebben bij het eten van appel, kunnen dan

ook zonder problemen appelmoes en appeltaart nuttigen.

Plantaardige voedingsmiddelen zijn voor oudere kinderen belangrijker allergenen dan dierlijke. Koemelk- en kippeneiwitallergie zijn vooral een probleem van jonge kinderen. Het klachtenpatroon bestrijkt het hele gamma van allergische reacties, variërend in ernst van gegeneraliseerde urticaria tot glottisoedeem, astma en/of anafylaxie. Zeldzaam is inspanningsafhankelijke voedselallergie, waarbij de allergie voor een voedingsmiddel pas tot uiting komt als na het nuttigen ervan een bepaalde inspanning wordt verricht. Deze vorm van voedselallergie wordt onder meer veroorzaakt door tarwe.

#### **Lichamelijk onderzoek**

Hoewel voedselallergie vaker voorkomt bij atopische kinderen met eczeem, rhinitis of astma, worden er bij lichamelijk onderzoek meestal geen afwijkingen gevonden die de verdenking kunnen ondersteunen. Bij zuigelingen let men op huidafwijkingen, zoals mastocytose en afbuigende groei. Bij het meer zeldzame food

protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES) kan koemelkallergie gepaard gaan met ernstige diarree en groeivertraging.

### **Aanvullend onderzoek**

De enige tests die beschikbaar zijn voor klinische diagnostiek, zijn bepaling van allergeenspecifiek IgE in het bloed en de huidtest (zie verder Hoofdstuk 5 en 6). Een positieve test is alleen bewijzend voor sensibilisatie voor het betreffende allergeen, maar niet voor de aanwezigheid van klinisch relevante allergie. De bevindingen van sensibilisatieonderzoek moeten dan ook bevestigd worden door een voedselprovocatie.

#### *Eliminatie en provocatie*

Voor de diagnose is een eliminatie-provocatietest essentieel. De eerste stap is eliminatie van het verdachte voedingsmiddel uit de voeding. De eliminatiefase duurt minimaal 2 weken; 4 weken wanneer eczeem deel uitmaakt van de klachten en als de klachten subjectief zijn of vertraagd optreden. Bij borstgevoede zuigelingen laat de moeder in overleg met de diëtist alle koemelkbevattende producten uit de voeding weg. Als de symptomen in de eliminatieperiode niet duidelijk verminderen, is koemelkallergie zo goed als uitgesloten.

De tweede stap is provocatie met het betreffende voedingsmiddel. Waar de provocatie wordt uitgevoerd, is afhankelijk van aard en ernst van de klachten. Bij ernstige reacties in het verleden moeten provocaties in elk geval klinisch plaatsvinden. Bij borstgevoede zuigelingen kan de belasting thuis worden uitgevoerd; de belasting vindt immers plaats via de voeding van de moeder, wat betekent dat de allergenen in de voeding van de moeder vertraagd (pas na ongeveer 4 uur) in de borstvoeding aantoonbaar zijn.

#### *Voedselprovocatie*

Er zijn twee essentieel verschillende methoden waarop de provocatie kan worden uitgevoerd: open en dubbelblind. De voorkeur gaat uit naar dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocaties (zie ook Hoofdstuk 7). De

uitvoering is echter ingewikkeld, tijdrovend en belastend. Open voedselprovocaties zijn eenvoudiger uit te voeren; ze zijn echter alleen geschikt om voedselallergie uit te sluiten. Wat betreft het aantonen van voedselallergie is de open voedselprovocatie minder betrouwbaar. De kans op fout-positieve reacties is groot, enerzijds door subjectieve waarnemingen, anderzijds door het fluctuerend beloop van een (chronische) aandoening. In studieverband (waarbij na een positieve open voedselprovocatie een dubbelblinde provocatie werd verricht) zijn fout-positieve percentages van 27-70% beschreven. Bij evidente voedselallergie, ook wanneer die gepaard gaat met ernstige reacties, is de hoeveelheid van het allergeen van belang die het kind nog kan verdragen. Ook deze drempelbepaling wordt verricht met voedselprovocaties. Voor ouders en kind geeft dit duidelijkheid over de wijze waarop zij met voedingsmiddelen moeten omgaan die (mogelijke) sporen van het allergeen bevatten. De drempel kan in de loop van de tijd hoger komen te liggen.

### **Differentiaaldiagnose**

Omdat voedselallergie geen specifieke symptomen kent, moet ook aan andere oorzaken van de klachten worden gedacht. Bij eczeem kunnen contactallergenen, irritantia en infecties een rol spelen. Bij gastro-intestinale symptomen is de differentiaaldiagnose lang; daaronder vallen onder meer eosinofiele gastro-enteritis, coeliakie, inflammatoire darmziekten en gastro-oesofageale reflux. Daarvoor is zorgvuldige analyse door de kinderarts wenselijk. Ook groeivertraging en voedselweigeringskennissen veel andere oorzaken dan een voedselallergie.

### **Behandeling**

De behandeling van voedselallergie bestaat uit eliminatie van het allergeenbevattende voedingsmiddel uit de voeding. Afhankelijk van het allergeen en de duur van de eliminatie kan het nodig zijn het voedingsmiddel te vervangen door een ander product of potentiële tekorten op te vangen met suppletie met mineralen en vitaminen.

## Zuigelingen

Bij borstgevoede zuigelingen verloopt de eliminatie via aanpassing van de voeding van de moeder. Als de zuigeling koemelkallergie heeft, gebruikt de moeder dus geen zuivelproducten meer en geen producten waarin koemelkeiwit is verwerkt. In overleg met de diëtist kan zij dreigende tekorten opvangen door calciumverrijkte producten te gebruiken op basis van sojamelk of rijstmelk of door suppletie met calcium. Flesgevoede zuigelingen gaan over op een voeding op basis van sterk gehydrolyseerd (koemelk)eiwit. De hydrolyse leidt tot splitsing van de eiwitten in kleine peptiden, waardoor epitopen verdwijnen en de voeding minder allergen wordt. Naast sterk gehydrolyseerde zuigelingenvoedingen op basis van caseïne of van wei-eiwit zijn ook partieel gehydrolyseerde producten verkrijgbaar, maar die zijn niet geschikt voor de behandeling van koemelkallergie. Bij ernstige gastro-intestinale symptomen met groeivertraging veroorzaakt door FPIES en bij (zeldzame) reacties op eiwithydrolysaat kan worden overgegaan op voeding waarin het eiwit is vervangen door een aminozuurmengsel.

Er is geen reden om de introductie van bijvoeding uit te stellen of anderszins te reguleren. Net als bij alle andere kinderen kunnen andere voedingsmiddelen geleidelijk worden geïntroduceerd tussen 4 en 6 maanden. De vroeger toegepaste, sterk gereguleerde 'hypoallergene' introductieschema's zijn achterhaald. Uitstel van de introductie van andere sterk allergene producten vergroot het risico op andere vormen van voedselallergie; tijdige introductie bevordert juist de kans dat tolerantie ontstaat (zie verder Hoofdstuk 21, allergiepreventie). Ook producten die soja-eiwit bevatten, hoeven niet te worden weggelaten, maar volledige vervanging van de voeding op basis van eiwithydrolysaat door voeding op sojabasis kan beter worden uitgesteld tot na de leeftijd van 1 jaar.

## Oudere kinderen

Als bekend is welk allergen de klachten veroorzaakt, moet dat allergen uit het dieet worden gehaald. Bij ernstige klachten moet het dieet strikt worden gevolgd, wat in de praktijk niet

altijd even gemakkelijk is; kleine hoeveelheden of sporen van veelvoorkomende allergenen kunnen in allerlei producten verwerkt zijn. Daarom moet de aanpassing van de voeding worden begeleid door een diëtist. Drempelbepaling kan het leven met een voedselallergie soms wat draaglijker maken. Bij persisterende koemelkallergie kunnen de melkproducten worden vervangen door (calciumverrijkte) sojamelk; in plaats daarvan kan ook suppletie van calcium worden voorgeschreven.

## Farmacotherapie

Er is geen plaats voor (preventieve) medicamenteuze therapie met bijvoorbeeld cromoglycinezuur of orale antihistaminica. Bij acute reacties op voeding kan wel toediening van antihistaminica of epinefrine nodig zijn. Milde klachten kunnen worden opgevangen met een antihistaminicum als drank of tablet. Orale corticosteroiden werken mogelijk preventief wat betreft late allergische reacties. Als de anamnese ernstige respiratoire of cardiovasculaire klachten vermeldt, kan een epinefrine auto-injector worden voorgeschreven. Dat moet gepaard gaan met adequate instructie aan ouders en andere verzorgers (zie verder Hoofdstuk 15 *Anafylaxie*).

## Prognose

Voedselallergie heeft bij kinderen een relatief goede prognose: op de leeftijd van 4 jaar is 65 à 80% van de kinderen met koemelkallergie tolerant voor koemelk. Bij niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie lijkt de prognose zelfs nog gunstiger: 100% van de kinderen zou op de leeftijd van 3 jaar tolerant zijn. Allergie voor kippenei is waarschijnlijk bij driekwart van de kinderen verdwenen vóór de leeftijd van 8 jaar. IgE-gemedieerde pinda-allergie blijft meestal aanwezig, hoewel toch nog 20% van de kinderen binnen 5 jaar tolerant zou worden. Het ongunstigst lijkt de prognose voor allergie voor noten en vis.

## Nieuwe ontwikkelingen

Alhoewel de meeste kinderen met een allergie voor koemelk en kippenei tolerant worden, houdt een minderheid klinisch revelante sensibilisatie

voor hitte-stabiele allergenen, waarbij kleine hoeveelheden vaak ernstige reacties veroorzaken. Immunotherapie (specifieke orale tolerantie-inductie, SOTI) zou hiervoor een oplossing kunnen zijn. Er zijn inmiddels veel studies met SOTI verricht. Voor de klinische praktijk is er in Nederland anno 2023 buiten studieverband echter nog geen immunotherapie voor voedselallergie beschikbaar.

## Literatuur

- Lucassen PLBJ, Albeda FW, Reisen MT van, Silviu AM, Wensing C, Luning-Koster MN. NHG-Standaard Voedselovergevoeligheid. Huisarts Wet 2010;53:537-53.
- Nurmatov U, Dhimi S, Arasi S, Pajno GB, Fernandez-Rivas M, Muraro A, Roberts G, Akdis C, Alvaro-Lozano M, Beyer K, Bindslev-Jensen C, Burks W, du Toit G, Ebisawa M, Eigenmann P, Knol E, Makela M, Nadeau KC, O'Mahony L, Papadopoulos N, Poulsen LK, Sackesen C, Sampson H, Santos AF, van Ree R, Timmermans F, Sheikh A. Allergen immunotherapy for IgE-mediated food allergy: a systematic review and meta-analysis. *Allergy* 2017;72:1133-47.
- Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, Bahnson HT, Radulovic S, Santos AF, Brough HA, Phippard D, Basting M, Feeney M, Turcanu V, Sever ML, Gomez Lorenzo M, Plaut M, Lack G. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015;372:803-13.
- Richtlijn Voedselprovocatie, Nederlandse Vereniging voor Allergologie; Federatie Medische Specialisten 2015.
- Richtlijn Diagnostiek van koemelkallergie bij kinderen in Nederland, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde; 2014.

# 10

## Koemelkallergie

Eva Koffeman, Lonneke Landzaat, Kelly vd Vorst-vd Velden

### Inleiding

Koemelkallergie is een allergische reactie na inname van koemelkeiwit en uit zich over het algemeen bij zuigelingen in het eerste levensjaar. Het percentage zelf gerapporteerde koemelkallergie ligt hoger (17,5%) dan het percentage bewezen koemelkallergie (2-3%). Gezien deze grote mate van overschatting en veel ouders die (onterecht) aan een koemelkallergie denken, is gedegen kennis over dit ziektebeeld van groot belang om juiste uitleg en adviezen te kunnen geven.

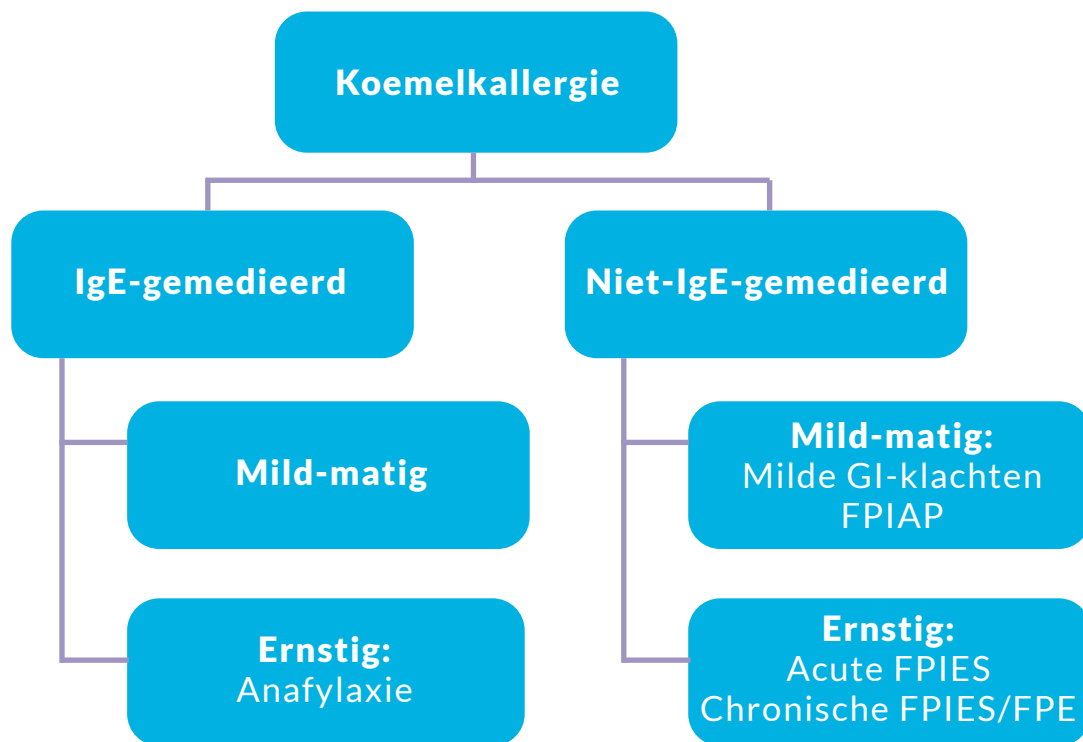
Een koemelkallergie kan IgE- of niet-IgE-gemedieerd zijn (zie figuur 10.1) en een niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie komt vaker voor dan een IgE-gemedieerde koemelkallergie.

Beide vormen van koemelkallergie hebben een ander symptoompatroon en een andere aanpak.

### Pathofysiologie en symptomen

#### IgE-gemedieerde koemelkallergie

Kinderen met IgE-gemedieerde koemelkallergie zijn gesensibiliseerd voor koemelkeiwit en tonen bij iedere inname van koemelkeiwit binnen 2 uur (maar meestal binnen 5-30 minuten) een reactie met IgE-gemedieerde symptomen in een of meer van onderstaande tracti (tabel 10.1). Deze symptomen zijn overeenkomstig met een IgE-gemedieerde voedselallergie op andere allergenen, zoals bijvoorbeeld pinda of noten. Indien er geen huid- of luchtwegklachten aanwezig zijn dient aan



**Figuur 10.1.** Indeling van koemelkallergie in IgE-gemedieerd en niet-IgE-gemedieerde vormen. FPIAP = Food Protein Induced Allergic Proctocolitis. FPIES = Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome. FPE = Food Protein-induced Enteropathy. Meer uitleg volgt verderop in dit hoofdstuk.



Tabel 10.1: Symptomen passend bij een IgE-gemedieerde koemelkallergie

Tracti	Acute symptomen (< 2 uur)
<b>Huid en/of slijmvliezen</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Urticaria</li><li>• Erytheem</li><li>• Angio-oedeem</li></ul>
<b>Luchtwegen</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Rhinitis</li><li>• Conjunctivitis</li><li>• Niezen</li><li>• Hoesten</li><li>• Heesheid</li><li>• Stemverandering</li><li>• Stridor</li><li>• Piepend expirium</li></ul>
<b>Maagdarmsstelsel</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Buikpijn</li><li>• Misselijkheid</li><li>• Braken</li><li>• Diarree</li></ul>
<b>Circulatoir</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tachycardie</li><li>• Hypotensie</li><li>• Ritmestoornis</li><li>• Bradycardie</li><li>• Shock</li></ul>
<b>Neurologisch</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Veranderd gedrag</li><li>• Veranderd bewustzijn</li></ul>

niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie gedacht te worden.

Sensibilisatie (een verhoogd specifiek IgE voor koemelk of een positieve huidtest koemelk) is de eerste stap voordat een IgE-gemedieerde koemelkallergie kan ontstaan. Deze sensibilisatie kan plaatsvinden via koemelk bevattende kunstvoeding, maar ook via de huid, nog voordat er ooit een eerste inname van koemelk is geweest (zie Hoofdstuk 'Preventie en behandeling van voedselallergie'). Let op: sensibilisatie zonder bijpassende IgE-gemedieerde symptomen is geen IgE-gemedieerde koemelkallergie. Sensibilisatie moet dan ook alleen bepaald worden wanneer er anamnestic een vermoeden is op een IgE-gemedieerde koemelkallergie.

#### *Niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie*

Een niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie komt met name voor bij kinderen onder de leeftijd van 1 jaar. Deze vorm van allergie wordt niet veroorzaakt door antistoffen en dus is het bepalen van deze antistoffen niet relevant bij de diagnostiek van niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie. Niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie komt alleen voor bij zuigelingen en jonge peuters. Op de peuterleeftijd wordt het ziektebeeld overgroeid. De diagnose wordt daarom bij opgroeiende kinderen niet meer overwogen. Een niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie kan mild zijn of ernstig.

#### *Milde niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie*

Van alle kinderen met vermoeden koemelkallergie is de milde niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie de meest voorkomende vorm. Dit beeld uit zich

met vertraagde gastro-intestinale symptomen, zoals krampen, reflux, mild spugen, dunne ontlasting (mild) met of zonder huilen en/of fles weigeren. Hierbij is geen sprake van failure to thrive. De meeste kinderen met dit ziektebeeld worden in de eerste lijn gezien, met name op het consultatiebureau.

Een specifieke vorm van milde niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie is FPIAP (Food Protein Induced Allergic Proctocolitis). FPIAP is een ontsteking van de darm veroorzaakt door koemelkeiwit. De klachten ontstaan meestal in de eerste levensmaanden en bestaan uit bloederige ontlasting bij een verder niet zieke zuigeling die goed groeit.

### **Ernstige niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie**

Ernstige niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie wordt ingedeeld in 2 vormen: acute FPIES en chronische FPIES/FPE.

- **Acute FPIES:** Acute FPIES is de belangrijkste vorm van ernstige niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie. Dit ziektebeeld wordt gekenmerkt door hevig braken in combinatie met ernstig ziek zijn. Het is van groot belang dat dit ziektebeeld wordt herkend in de spreekkamer en op de SEH, omdat dit ziektebeeld een eigen behandeling behoeft (zie Hoofdstuk 'Acute FPIES').
- **Chronische FPIES:** Een jonge zuigeling kan zich presenteren met niet-acute, maar wel ernstige klachten. Het gaat dan om een kind jonger dan 4 maanden met chronische diarree, soms met bloed en soms met spugen, in combinatie met een failure to thrive of zelfs dehydratie. Dit ziektebeeld wordt tegenwoordig beschreven als 'chronische FPIES'. Deze kinderen reageren weliswaar goed op eliminatie van koemelk, maar herintroductie van koemelk op een later moment is risicovol. Deze kinderen kunnen hierop reageren met acute FPIES. Er lijkt enige overlap te zijn met een al eerder beschreven ziektebeeld genaamd Food Protein-induced Enteropathy (FPE). Bij een FPE is er sprake van een chronische darmontsteking als reactie op de inname van koemelk met diarree, malabsorptie en failure to thrive tot

gevolg. Vanwege het chronische karakter van de klachten worden de klachten niet altijd direct in verband gebracht met de inname van koemelk. De klachten uit zich meestal binnen een week na introductie van koemelk bevattende voeding. Het kind zit niet lekker in zijn vel, spuugt wisselend, groeit niet goed en heeft vaak diarree. In ernstige gevallen kan er ook sprake zijn van anemie en/of oedemen. Bij beide ziektebeelden gaat het om zuigelingen die niet goed groeien en gedijen. Dit is de belangrijkste onderscheidende factor met de milde niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie.

### **Eczeem is geen koemelkallergie**

Het hebben van eczeem is, net zoals bij andere voedselallergieën, geen uiting van een koemelkallergie, maar een huidaandoening die leidt tot een verhoogde doorlaatbaarheid van de huid, met droogheid en ontsteking tot gevolg. Bij kinderen met eczeem, kan het eczeem opvlammen als gevolg van allerlei triggers, zoals virale infecties, chloorwater en weersomstandigheden. Een allergische voedselreactie kan ook een trigger zijn voor het opvlammen van eczeem. Dit maakt eczeem echter geen uiting van een allergische voedselreactie.

### **Anamnese en lichamelijk onderzoek**

Zie Hoofdstuk 9 Voedselallergie.

### **Aanvullend onderzoek**

#### *Sensibilisatieonderzoek*

Bij verdenking op een IgE-gemedieerde koemelkallergie wordt sensibilisatie bepaald.

Bij niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie heeft het bepalen van specifiek IgE geen aanvullende waarde en wordt het afgeraden. Hierop zijn 2 uitzonderingen. De eerste uitzondering is de diagnose acute FPIES (zie hoofdstuk 20 *Acute FPIES*) en de tweede is het kind met eczeem dat lange tijd koemelk heeft gemeden, bijvoorbeeld vanwege niet-IgE-gemedieerde klachten of omdat ouders geen koemelkeiwit bevattende producten durfden te geven. In dit geval is soms nodig om een specifiek IgE koemelk te bepalen om het

risico op inmiddels ontstane IgE-gemedieerde koemelkallergie te bepalen alvorens herintroductie kan plaatsvinden (zie Hoofdstuk 21 *Vroege introductie van allergenen*).

Sensibilisatie wordt gemeten door huidtesten of door het bepalen van specifiek koemelk IgE (sIgE koemelk). Sensibilisatie kan op ieder moment in het ziektebeloop worden bepaald, ongeacht de duur van de eliminatie van koemelk. Als de sensibilisatie negatief is (sIgE koemelk < 0,35 kU/L of huidtest negatief) dient de diagnose IgE-gemedieerde koemelkallergie te worden heroverwogen. Een niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie is dan uiteraard nog wel mogelijk. Een positieve sensibilisatie is echter ook geen bewijs voor een koemelkallergie. Met name bij kinderen met eczeem wordt vaak een (niet relevante) positieve sensibilisatie gevonden. De gouden standaard voor diagnose van koemelkallergie is eliminatie, gevolgd door een provocatietest.

## Diagnose

### *Eliminatie*

De eerste stap bij verdenking koemelkallergie (zowel IgE als niet-IgE-gemedieerd) is eliminatie van koemelkeiwit. Er wordt altijd gestart met een intensief hydrolysaat, onafhankelijk van de vorm van koemelkallergie. Zowel wei-eiwithydrolysaat als caseïnehydrolysaat zijn hiervoor geschikt en leidt bij bijna alle kinderen tot volledig herstel. Indien eliminatie niet vlot (vaak binnen enkele dagen, altijd binnen 2 weken) tot verbetering van de klachten leidt, is er geen sprake van een koemelkallergie en kan koemelk weer geïntroduceerd worden. In uitzonderingsgevallen wordt aminozurevoeding als tweede stap overwogen. Overleg in dat geval eerst met een kinderarts met expertise in de allergologie of dit zinvol is. Koemelkallergie bij borstvoeding is veel zeldzamer dan bij flesvoeding, waarschijnlijk omdat de meeste moeders maar weinig allergeen eiwit doorlaten. Wordt de diagnose echter sterk vermoed, dan dient moeder een koemelk-vrij dieet te volgen en moet het effect hiervan worden geëvalueerd. Schakel altijd een diëtiste in om moeder goed voor te lichten over welke producten gemeden moeten worden en een volwaardig dieet

behouden blijft.

### *Voedselprovocatie*

Als de verdenking koemelkallergie blijft bestaan na anamnese en eliminatie van de koemelk, al dan niet in combinatie met sensibilisatie onderzoek, dan is de volgende stap een koemelkprovocatie. Wanneer deze gepland wordt en hoe en waar deze wordt uitgevoerd hangt sterk af van de vorm van de koemelkallergie (zie Hoofdstuk 7 *Voedselprovocaties*).

### *IgE-gemedieerde koemelkallergie*

Kies bij IgE-gemedieerde koemelkallergie nooit voor een open provocatie thuis, vanwege het risico op een ernstige reactie. Een voedselprovocatie is niet nodig voor het stellen van de diagnose wanneer het anamnestic zeer waarschijnlijk is dat er een anafylactische reactie (Sampson 4 of 5) direct is ontstaan na geïsoleerde inname van koemelkeiwit in combinatie met een positieve sensibilisatie. Een anafylaxie in de anamnese is geen contra-indicatie voor het uitvoeren van een klinische voedselprovocatie, echter wel een reden om er langer mee te wachten, zodat er meer tijd is voor het ontwikkelen van tolerantie. Indien het niet volledig zeker is dat koemelk de allergische reactie heeft veroorzaakt, is het wenselijk om een voedselprovocatie op korte termijn uit te voeren voor een juiste diagnose. Voedselprovocaties in een latere fase zijn nodig om eventuele tolerantie aan te tonen. Er zijn verschillende overwegingen waarop gekozen kan worden voor dubbelblind of open provoceren (zie Hoofdstuk 'Voedselprovocaties').

### *Milde niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie*

Leidt eliminatie van koemelk binnen dagen tot 2 weken tot een duidelijke verbetering van klachten, dan is de eerste stap in de diagnostiek van niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie doorlopen. Vervolgens is een provocatie nodig om de diagnose koemelkallergie te bevestigen. Een klinische dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie (DBPCFC) is de gouden standaard en geeft een objectievere uitkomst dan een open provocatie thuis. DBPCFC zijn echter duur en de capaciteit in ziekenhuizen is beperkt.

Als gekozen wordt voor een klinische provocatie is het belangrijk om met ouders duidelijk van tevoren af te spreken dat de provocatie alleen afgebroken wordt bij objectieve klachten. Omdat niet-IgE-gemedieerde symptomen meestal pas thuis na de opnamedag zichtbaar zijn, is het van belang dat er bij een klinische dubbelblinde provocatie eveneens een evaluatie plaatsvindt 24-48 uur na beide opnamedagen. Daarnaast is het van belang de blindering pas op te heffen als behandelaar en ouders eerst voldoende hebben kunnen evalueren of en wat de late klachten waren na beide opnamedagen.

Alternatieven bij milde niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie zijn een provocatie thuis of op het consultatiebureau, danwel opbouw van koemelk in de fles. Als een kind reeds gestart is met bijvoeding kan vaak direct worden overgegaan op opbouw via de melkladder, zie onder. Als de melkladder vlot doorlopen kan worden is uiteindelijk geen provocatie meer nodig. Let op: de melkladder is alleen bedoeld voor patiënten met milde niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie.

Per kind kan worden afgewogen welk pad het meest passend is om te volgen, afhankelijk van de diagnose, de ernst van de klachten en het vertrouwen dat ouders hebben. Wanneer gekozen wordt voor een provocatie of introductie thuis (ook met de melkladder) dient altijd en bij elk kind nog een keer overwogen te worden of er op basis van de anamnese echt geen sprake is van een IgE-gemedieerde koemelkallergie of van een ernstige niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie om de kans op een ernstige allergische reactie te minimaliseren.

Verzekeraars gaan tegenwoordig akkoord met een provocatie thuis, mits de behandelaar hierbij actief betrokken is. Er zijn inmiddels ook ontwikkelingen voor dubbelblinde provocaties thuis. Veel kinderen met milde niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie zullen dan ook onder behandeling blijven op het consultatiebureau en is bij het grootste deel van deze kinderen het niet nodig om ze in de tweede lijn te zien.

Bij allergische proctocolitis (FPIAP) is geen

provocatie nodig en kan na enkele maanden (4 tot 6 maanden) een herintroductie met koemelkeiwit plaatsvinden. Bij dit ziektebeeld ontstaan de klachten heel geleidelijk en treedt vaak snel tolerantie op. In het verleden werd geadviseerd pas na de leeftijd van 1 jaar koemelk te herintroduceren, echter meer recente literatuur toont aanwijzingen dat kinderen er sneller overheen groeien.

**Ernstige niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie**  
'Rode vlaggen' voor een ernstige niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie zijn anamnese van een failure to thrive, dehydratie, chronische waterdunne diarree en/of juist acuut hevig braken op koemelk. Zie tabel 1 voor de bijbehorende ziektebeelden. Bij deze kinderen is er een risico op een acute FPIES-reactie bij herintroductie en daarom moeten zij een klinische provocatie krijgen. Indien het risico hoog ingeschat wordt kan er voor een FPIES-provocatie gekozen worden (zie Hoofdstuk 20 FPIES)

## Behandeling en prognose

### Eliminatie

Bij een bewezen koemelkallergie dient koemelkeiwit volledig vermeden te worden uit het dieet, zoals hierboven reeds beschreven. Bij kinderen ouder dan een jaar kunnen vervangers zoals sojamelk (bij IgE-gemedieerd alleen als hiervoor geen sensibilisatie is) of andere melkvervangers worden overwogen. Diëtistische begeleiding is aan te raden om de volwaardigheid van het dieet bij kinderen met een koemelkallergie te garanderen. Eveneens kan een diëtiste ondersteuning geven bij de introductie van bijvoeding en de vroege introductie van hoogallergene voeding om zo het risico op (andere) IgE-gemedieerde voedselallergieën te verkleinen (zie Hoofdstuk 21 *Vroeginductie*).

### Medicatie

Indien er sprake is van een IgE-gemedieerde koemelkallergie is het van belang dat de ouders/verzorgers medicatie in huis hebben met een duidelijke instructie om een acute reactie na accidentele ingestie van koemelkeiwit te kunnen

behandelen. De keuze voor antihistaminica met of zonder een adrenaline auto-injector is afhankelijk van de ernst van de eerdere reactie(s) en het aantal mg allergeen eiwit waarop gereageerd werd. Indien er sprake was van een ernstige reactie (Sampson graad 4 of 5) of een reactie op slechts een kleine hoeveelheid mg koemelkeiwit, dient naast antihistaminica dan ook een adrenaline auto-injector te worden voorgeschreven en dienen ouders hierover te worden geïnstrueerd (zie Hoofdstuk 15 *Anafylaxie*).

### *Prognose en herintroductie*

Een koemelkallergie, zowel IgE- als niet-IgE-gemedieerd, heeft een goede prognose. Bij een milde niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie treedt altijd tolerantie op en bijna altijd al in het eerste jaar. Dit is eerder dan bij een IgE-gemedieerde koemelkallergie waarbij bij de leeftijd van 12 maanden 57% tolerant is in de Nederlandse populatie.

### ***IgE-gemedieerde koemelkallergie***

Bij een IgE-gemedieerde koemelkallergie zal na verloop van tijd opnieuw sensibilisatieonderzoek en een voedselprovocatie-test moeten worden verricht om te beoordelen of het kind inmiddels tolerant is geworden voor koemelkeiwit. Vanwege de grote kans op het ontwikkelen van tolerantie in de eerste 2 levensjaren, is het advies om bij jonge kinderen dit een jaar na de diagnose te overwegen.

### ***Niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie***

Bij een milde niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie is het van belang om koemelk in het eerste levensjaar weer te herintroduceren met behulp van een melkladder. De meeste kinderen met een milde niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie groeien over de klachten heen en kunnen vaak al wel hoog verhitte koemelk verdragen. Geleidelijke introductie van koemelkeiwit is gewenst, met name als er nog klachten waren bij de provocatie. De melkladder geeft ondersteuning voor het stapsgewijs opbouwen van hoog verhitte koemelk naar pure koemelk. Hiermee kan worden gestart vanaf het moment dat een kind met bijvoeding is begonnen. De melkladder is ontwikkeld door een werkgroep van DAVO en te downloaden via deze

link: <https://allergiedietist-davo.nl/wp-content/uploads/2021/03/DAVO-melkladder-2019.pdf>. Wanneer opbouw via de melkladder niet lukt is het wenselijk om na enkele maanden een DBPCFC te verrichten of te herhalen.

### **Referenties**

- Fox A, Brown T, Walsh J, Venter C, Meyer R, Nowak-Węgrzyn A, Levin M, Spawls H, Beatson J, Lovis MT, Vieira MC, Fleischer D. An update to the Milk Allergy in Primary Care guideline. *Clin Transl Allergy* 2019;9:40. doi: 10.1186/s13601-019-0281-8.
- Host A, Halken S. Cow's milk allergy: where have we come from and where are we going? *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2014;14:2-8.
- Schoemaker AA, Sprikkelman AB, Grimmshaw KE, Roberts G, Grabenhenrich L et al. Incidence and natural history of challenge-proven cow's milk allergy in European children- EuroPrevall birth cohort. *Allergy* 2015;70:963-7.
- Venter C, Brown T, Meyer R, Walsh J, Shah N, Nowak-Węgrzyn A, Chen TX, Fleischer DM, Heine RG, Levin M, Vieira MC, Fox AT. Better recognition, diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy: iMAP-an international interpretation of the MAP (Milk Allergy in Primary Care) guideline. *Clin Transl Allergy* 2017;7:26. doi: 10.1186/s13601-017-0162-y. Erratum in: *Clin Transl Allergy*. 2018 Jan 25;8:4.

# 11

## Astma

Erik-Jonas van de Griendt en Anja Vaessen-Verberne

### Inleiding

Astma wordt gekarakteriseerd door episoden van dyspneu, hoesten en piepen. Deze symptomen gaan gepaard met wisselende, reversibele luchtwegobstructie met bronchiale hyperreactiviteit (BHR) en luchtwegontsteking. Astma is een heterogene aandoening met verschillende fenotypen wat betreft beloop en ontstekingskenmerken. Deze fenotypen lijken bij kinderen te kunnen variëren; het onderscheid heeft voor de klinische praktijk nog geen betekenis. De diagnose wordt gesteld aan de hand van herhaalde, gestructureerde anamnese (zie Tabel 11.1) en beperkt lichamenlijk onderzoek. Laboratorium- en functieonderzoek en beeldvormend onderzoek kunnen van belang zijn voor de differentiaaldiagnose; voor het stellen van de diagnose astma zijn ze echter van beperkte waarde.

Bij kinderen jonger dan 4 jaar vindt men vaak voorbijgaande, astma-achtige symptomen, gerelateerd aan virale luchtweginfecties. Deze kinderen hebben vaak in aanleg verminderd doorgankelijke luchtwegen, waarin gemakkelijk obstructie kan ontstaan. In de Engelstalige literatuur wordt wel gesproken over *episodic viral wheeze*, het beste te vertalen met 'episodisch viraal piepen'. Dit wordt ook wel 'peuterastma' genoemd.

### Diagnostiek

#### Anamnese

De presentatie van astma is leeftijdsafhankelijk. Zuigelingen en peuters kunnen periodiek last hebben van piepende of zagende ademhaling met wisselend, vooral nachtelijk, hoesten aansluitend aan bovenste luchtweginfecties. Het is op deze leeftijd doorgaans niet mogelijk om beginnend astma te onderscheiden van passagiere, door virale

luchtweginfecties uitgelokte symptomen bij kleine luchtwegen; een deel van de kinderen heeft na verloop van tijd geen last meer.

Oudere kinderen vertonen meer aanvalsgewijs optredende, kortdurende exacerbaties met expiratoir piepen, (nachtelijk) hoesten en kortademigheid, afgewisseld met vrijwel of geheel klachtenvrije perioden. Naast (virale) luchtweginfecties ziet men dan ook vaak andere uitlokkende factoren, zoals inspanning, contact met inhalatieallergenen en aspecifieke prikkels, zoals vochtige lucht, temperatuurveranderingen, sigarettenrook en allerlei prikkelende stoffen. De meeste kinderen met astma hebben hoestklachten, maar als een schoolgaand kind chronisch hoest zonder te piepen, is de kans op astma klein. De aard van de luchtwegklachten kan astma suggereren. De diagnose wordt waarschijnlijker bij astma-achtige symptomen buiten perioden met virale infecties, frequent terugkerende klachten, de combinatie met eczeem of allergische rinitis, sensibilisatie voor inhalatieallergenen (sIgE of huidpriktest), belaste gezinsanamnese voor astma of atopie en positieve reactie op bronchusverwijdende therapie.

#### Lichamenlijk onderzoek

In een rustige fase is het lichamenlijk onderzoek meestal niet afwijkend. Verlengd, piepend expirium is een kenmerk van luchtwegobstructie. Bij ernstige acute luchtwegobstructie nemen ademvolume en luchtwegdoorstroming zodanig af, dat het ademgeruis sterk verzwakt is (zgn. *silent chest*); de hyperinflatie dempt het geluid nog verder. Toegenomen voor-achterwaartse diameter van de borstkas ('tonthorax') wijst op *air trapping* (lucht die niet bijdraagt aan de gaswisseling). Vervorming van de thoraxwand met pseudoharrison groeven (impressie ter plaatse van



Tabel 11.1: Anamnese astma

Aspect	Relevante gegevens
<b>Klachten</b>	
<b>Aard en ernst</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aspect (hoesten, piepen, zagen, dyspneu)</li> <li>• Intensiteit, duur, frequentie</li> <li>• Hoe en wanneer begonnen</li> <li>• Klachtenvrije perioden</li> </ul>
<b>Patroon</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Episodisch; alleen bij verkoudheden?</li> <li>• Prodromen (loopneus, niezen, jeuk, gedragsverandering, malaise)</li> <li>• Nachtelijke klachten</li> </ul>
<b>Allergie</b>	
<b>Relatie met</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vochtig of stoffig milieu (huisstofmijt, schimmels)</li> <li>• Seizoenen (boompollen, graspollen)</li> <li>• Contact met harige dieren (katten, honden, paarden, knaagdieren)</li> </ul>
<b>Andere uitingen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dauwworm, eczeem, allergische rinitis</li> <li>• Bronchiale hyperreactiviteit</li> </ul>
<b>Verergering door</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verkoudheden</li> <li>• Fysische prikkels (mist, wind, temperatuurwisseling, weeromslag)</li> <li>• Gassen of dampen (bak-, verf-, parfumluchtjes, sigarettenrook)</li> <li>• Inspanning, emoties</li> </ul>
<b>Verdere anamnese</b>	
<b>Gezin, familie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eczeem, hooikoorts, allergische rinitis, astma</li> </ul>
<b>Woonsituatie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Woning gesaneerd of vochtig, stoffig, beschimmel</li> <li>• Eigen slaapkamer; inrichting</li> <li>• Huisstofmijtwerende bedbedekking</li> <li>• (Harige) huisdieren</li> <li>• Aard verwarming, afvoer kook- en verwarmingsgassen</li> <li>• Rookgedrag patiënt en huisgenoten</li> </ul>
<b>School of werk</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Allergische en fysische prikkels</li> <li>• Verzuim door luchtwegklachten</li> </ul>
<b>Medicatie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Huidige en vroegere luchtwegmedicatie (aard, wijze van toediening, behandelduur, respons, therapietrouw)</li> </ul>
<b>Algemeen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Perinatale voorgeschiedenis</li> <li>• Frequentie luchtweginfecties</li> <li>• Effect preventieve maatregelen</li> <li>• Andere klachten of symptomen</li> <li>• Groei</li> <li>• Slaappatroon en dag-nachtritme</li> </ul>

de aanhechting van het diafragma) past bij langer bestaande ernstige luchtwegobstructie. Dergelijke thoraxwandafwijkingen zijn echter zeldzaam en kunnen ook op een andere diagnose dan astma wijzen

Een wit horizontaal streepje over de neusrug als gevolg van wrijven over de neus ('allergische groet'), grijsgrauwe wallen onder de ogen (*allergic shiners*), chronische heldere rhinorroe, livide verkleuring en zwelling van het neusslijmvlies en eczeem zijn aanwijzingen voor atopische constitutie.

#### *Aanvullend onderzoek*

Aanvullend onderzoek heeft vooral zin bij twijfel aan de diagnose. Er is geen specifieke diagnostische test voor astma. Longfunctieonderzoek wordt in de volgende paragraaf besproken. Beeldvormend onderzoek wordt vooral gebruikt om andere diagnoses uit te sluiten, zoals rechts descenderende aorta bij vaatring en bronchiëctasieën bij CF of een anatomische afwijkingen. Onderzoek naar sensibilisatie voor inhalatieallergenen kan de diagnose astma ondersteunen.

#### *Longfunctieonderzoek*

Kenmerkend voor astma is de variabele doorgankelijkheid van de luchtwegen. De meeste kinderen kunnen na enige oefening vanaf de leeftijd van 5 à 6 jaar met succes spirometrie en flow-volumemetingen ondergaan. In een asymptomatische periode is de longfunctie vaak normaal. Meting van de longfunctie tijdens een klachtenperiode is het meest informatief. Verbetering van de FEV<sub>1</sub> na toediening van 800µg salbutamol met meer dan 9% van de voorspelde waarde maakt de diagnose astma waarschijnlijk.

BHR kan worden gekwantificeerd met een histamine- of methacholinetest. Vanwege het risico van ernstige luchtwegvernauwing tijdens de test moet de meting worden uitgevoerd in een klachtenvrije periode en door ervaren longfunctielaboranten. In de praktijk wordt de meting weinig toegepast; de positief voorspellende

waarde is slechts 50% (15 à 20% van de gezonde populatie reageert eveneens op histamine) en de procedure is tijdrovend en belastend. De negatief voorspellende waarde is ongeveer 90%.

De concentratie van stikstofmonoxide in de uitademingslucht (FeNO) is gerelateerd aan de mate van eosinofiele luchtwegontsteking, en is in de regel verhoogd bij kinderen met onvoldoende ingesteld allergisch astma. Deze test kan snel en veilig worden uitgevoerd, maar ook deze test heeft beperkte diagnostische waarde.

#### **Differentiaal diagnose**

De differentiaaldiagnose van astma-achtige symptomen is lang en leeftijdgebonden (zie Tabel 11.2). Afhankelijk van de aanwezigheid van anamnestiche of fysisch-diagnostische aanwijzingen voor andere aandoeningen dan astma kan aanvullend laboratoriumonderzoek (bloedbeeld, immunoglobulinen, zweettest) en beeldvormend onderzoek (thoraxfoto of CT, bronchoscopie) worden ingezet. Van alle kinderen jonger dan drie jaar maakt 30 tot 40% een of meer perioden door van hoesten en piepen, vaak bij virale luchtweginfecties; een gedeelte heeft op de leeftijd van zes jaar geen symptomen meer.

Astmaklachten kunnen, zeker bij tieners, ook samengaan met disfunctionele ademhaling en hyperventilatie. Ook bij astma in de voorgeschiedenis moet aan deze mogelijkheden worden gedacht. Bij hyperventilatie bestaan vaak specifieke klachten, zoals kortademigheid (evt. met paniek) duizeligheid, tintelingen rond de mond of in de handen, een drukkend of stekend gevoel op de borst en neiging tot collaps. De longfunctie is daarbij normaal.

#### **Astma-exacerbatie**

Bij een acute astma-exacerbatie is er sprake van duidelijk toegenomen astma symptomen. Exacerbaties worden vooral uitgelokt door virale bovenste luchtweginfecties en verder door blootstelling aan allergenen, weersverandering, emoties en contact met rook en andere irritantia. Een milde exacerbatie reageert op (regelmatig)

Tabel 11.2: Differentiaal diagnose van chronisch hoesten en piepende ademhaling

<b>Pulmonaal</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Astma</li><li>• Recidiverende virale luchtweginfecties</li><li>• Tuberculose</li><li>• Slijmelinatiestoornis</li><li>• In aanleg nauwe luchtwegen (jonge kinderen, dysmaturiteit)</li><li>• Cystische fibros</li><li>• Primaire ciliaire dyskinesie</li><li>• Neuromusculaire aandoening</li><li>• Anatomische afwijking intrathoracale luchtwegen (tracheomalacie)</li><li>• Anatomische afwijking longweefsel</li><li>• Immunologische stoornissen</li><li>• Aspiratie vreemd lichaam</li><li>• Resttoestand na ernstige virale infecties (RSV, adenovirus)</li><li>• Resttoestand na beademing (bronchopulmonale dysplasie)</li><li>• Blootstelling aan sigarettenrook</li></ul>
<b>Cardiaal</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Hartaandoeningen met verhoogde longcirculatie (links-rechtsshunt)</li></ul>
<b>Gastro-intestinaal</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Gastro-oesofageale refluxziekt</li><li>• Microaspiraties bij postnasal drip</li><li>• Dysfagie</li></ul>

geïnhaleerde bèta-2-sympathicomimetica. Men spreekt van acuut ernstig astma of 'status astmaticus' bij een ernstige exacerbatie die onvoldoende reageert op herhaalde inhalatie van een bèta-2-sympathocomimeticum.

#### Diagnostiek

Bij het beoordelen van ernst en beloop van een astma-exacerbatie kan een astmascore worden gebruikt (zie Tabel 11.3). Naast de respiratoire symptomen (tachypneu, dyspneu, intrekkingen en gebruik van hulpademhalingsspieren) en bevindingen bij auscultatie (piepende rhonchi, verlengd expirium, verzwakt en vaak ongelijkmatig ademgeruis) betreft men bij de beoordeling van de acute situatie de aanwezigheid van hypoxie, vastgesteld met transcutane saturatiemeting. Bewustzijnsverandering duidt op een ernstige situatie met uitputting of CO<sub>2</sub>-stapeling. Bij ernstige bronchusobstructie wordt bij auscultatie geen verlengd piepend expirium gehoord en is ook

het ademgeruis sterk verminderd (*silent chest*).

In de acute fase kan de longfunctie meestal niet goed worden bepaald, maar in de herstelfase kan daarmee het beloop worden vervolgd. Verder aanvullend onderzoek, zoals thoraxfoto en laboratoriumonderzoek, is in de acute fase overbodig. Thoraxfoto's tonen soms atelectasen van middenkwab of lingula, een beeld dat niet verward moet worden met pneumonie; als de bronchusobstructie is opgeheven, verdwijnt de atelectase.

#### Onderhoudsbehandeling

De behandeling van astma kent drie pijlers: voorlichting en instructie, niet-medicamenteuze behandeling en medicamenteuze therapie.

#### Voorlichting en instructie

De eerste stap in de astmabehandeling bestaat

Tabel 11.3: Qureshi score (aangepast)

Aspect	Leeftijd	Score <sup>1</sup>		
		1 punt	2 punten	3 punten
<b>Ademhalings- frequentie (/min)</b>	2-3 jaar	≤ 34	35-39	≥ 40
	4-5 jaar	≤ 30	31-35	≥ 36
	6-12 jaar	≤ 26	27-30	≥ 31
	≥ 13 jaar	≤ 23	24-27	≥ 28
<b>Saturatie (%)</b>		> 95 zonder extra O <sub>2</sub>	90-95 zonder extra O <sub>2</sub>	< 90 onafhankelijk van extra O <sub>2</sub>
<b>Auscultatie</b>		Normaal of eind-expiratoir piepen	Expiratoir piepen	Inspiratoir en expiratoir piepen of verminderd ademgeruis
<b>Intrekkingen</b>		Geen of intercostaal	Inter- en subcostaal	Inter- en subcostaal en supraclaviculair
<b>Dyspnoe</b>		Praat in zinnen	Korte zinnen	Enkele woorden of kreunen

1: 5-7 punten: milde astma-aanval; 8-11 punten: matige astma-aanval; 12-15 punten: ernstige astma-aanval

uit het geven van informatie over het ziektebeeld. Daarnaast moet aandacht worden gegeven aan instructies over het gebruik van medicijnen en de toedieningsvorm. Hierbij is een op schrift gesteld, individueel medicatievoorschrift van groot belang. Het medicatievoorschrift kan onderdeel zijn van een zogenaamd *schriftelijk persoonlijk actieplan*, dat in duidelijke instructies voorziet voor aanpassing van de behandeling thuis.

#### *Niet-medicamenteuze behandeling*

Men streeft naar reductie van de blootstelling aan allergene prikkels door sanering van woning en schoolomgeving. Het gaat hierbij allereerst om die allergenen waarvan de klinische relevantie voor de betreffende patiënt duidelijk is. Bij het saneren van de woning hoort op de eerste plaats het ontraden van ouders en andere personen om te roken. De relatie tussen chronische respiratoire klachten bij kinderen en (passief) roken staat vast. Ook van roken door ouders *buitenshuis* is voldoende duidelijk negatief effect aangetoond op luchtwegklachten bij kinderen.

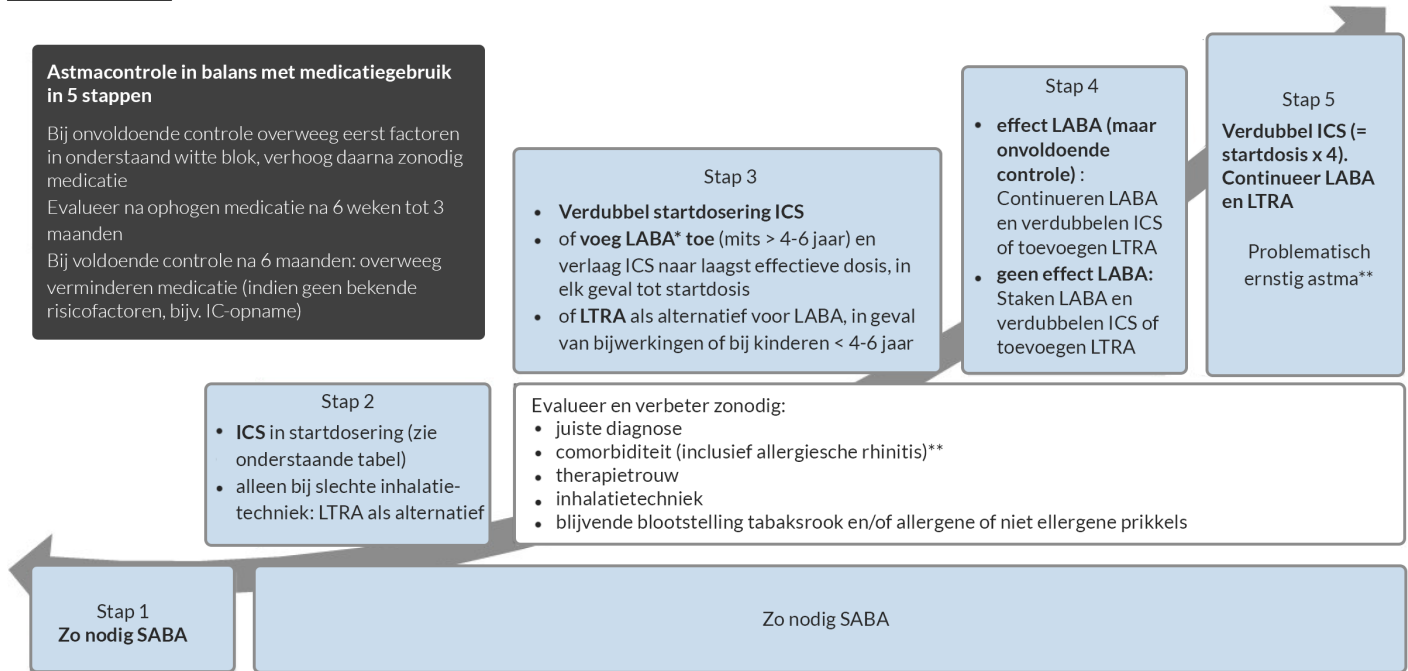
Er is onvoldoende bewijs voor een nuttig effect op het beloop van astma van standaardvaccinatie tegen influenza van alle kinderen met astma. Influenzavaccinatie is wellicht wel zinvol voor kinderen die ondanks behandeling met inhalatiesteroïden geen goede controle bereiken.

#### *Medicamenteuze behandeling*

De behandelingsadviezen gelden in principe voor kinderen bij wie de diagnose astma is gesteld. Voor jonge kinderen die alleen piepen tijdens virale luchtweginfecties, gelden andere richtlijnen; zie verderop.

De eerste stap van de behandeling bestaat uit de toepassing van een kortwerkend bèta-2-sympathicomimeticum (SABA) ten tijde van klachten (zie Figuur 11.1). Bij onvoldoende controle wordt onderhoudsbehandeling toegevoegd met een inhalatiesteroïd (stap 2), zie tabel 11.4 voor de startdoseringen. Hogere begindoseringen zijn niet zinvol. Omdat de depositie bij jonge kinderen geringer is dan bij oudere kinderen, is

## Medicatieschema:



\* LABA, altijd in een combinatiepreparaat met ICS. Raadpleeg voor de verschillende middelen, registratieleeftijden en label het [Kinderformularium](#).

\*\* : Het voorschrijven van LAMA's en biologicals (zoals omalizumab en mepolizumab) wordt voorbehouden aan een kinderlongarts.

\*\*\* comorbiditeit (allergische rhinitis): de werkgroep wijst op de samenhang van allergische neusklachten en bronchiale hyperreactiviteit (common airway concept). Zie ook evidence reviews [leukotriënenreceptorantagonisten](#), [fijne deeltjes ICS](#), [ICS met klachten](#), bijwerkingen ICS en stap-1-medicatie.

Figuur 11.1. Medicatieschema

Tabel 11.4: ICS startdoseringen

ICS*	Dosering (µg)**
Beclomethason***	2 dd 200
Beclomethason extra fijn ***	2 dd 100
Budesonide	2 dd 200
Fluticasonpropionaat	2 dd 100-125
Ciclesonide (vanaf 12 jaar)	1 dd 160

\* De selectie van een inhalator wordt bepaald door de keuze voor de werkzame stof en de gebruikersvriendelijkheid/buikbaarheid voor de patiënt. Daarnaast dient ook de kostenoverweging een rol te spelen (zie [www.medicijnkosten.nl](#)).

\*\* Bij de keuze van een individueel geschikte inhalator en een goede techniek is de startdosering van hetzelfde preparaat in dosisaerosol met voorzetkamer, ademgestuurd aerosol of droog poeder inhalator gelijk

\*\*\* Let op: beclomethason en beclomethason extra-fijn zijn niet dosis-equivalent

Overzicht inhalatoren en voorzetkamers

Zie voor een korte inhalatie instructie van een aerosol met voorzetkamer of droogpoederinhalator [www.inhalatorgebruik.nl](#). NB: niet elke aerosol in combinatie met elke voorzetkamer is geschikt voor goede depositie.

Leeftijd	Toedieningswijze
0 t/m 3 jaar	Voorzetkamer met masker + pMDI (evt. vernevelaar indien ineffectief)
4 t/m 6 jaar	Voorzetkamer met mondstuk* + pMDI
7 jaar en ouder	Voorzetkamer met mondstuk + pMDI of DPI* of ademgestuurde inhalator*

\* Let op: check of het kind dit device goed kan gebruiken

de dosering onafhankelijk van de leeftijd. Voor elke verdere stap in de behandeling moet vaststaan dat het niet bereiken van controle niet is te wijten aan therapietrouw, inhalatietechniek, klinisch relevante allergen- of rookexpositie of een andere aandoening, zoals allergische rhinitis. In stap 3 wordt de dosis inhalatiesteroïden verdubbeld of een combinatiepreparaat gegeven.

Bij kinderen jonger dan 6 jaar met niet-ernstig intermitterend piepen op basis van een virale luchtweginfectie hoeft men in principe geen onderhoudsmedicatie voor te schrijven. Bij frequente klachten of ernstige exacerbaties kan een inhalatiesteroïd worden voorgeschreven.

### Monitoring

Met een zorgvuldige anamnese kan de mate van astmacontrole worden bepaald. Daarvoor zijn gevalideerde vragenlijsten beschikbaar, zoals de kinderversie van de astmacontroletest (c-ACT), geschikt vanaf 4 jaar en de astmacontroletest (ACT) vanaf 12 jaar. Het standaard gebruik van dergelijke korte vragenlijsten (alvast in te vullen in de wachtkamer) geeft de mogelijkheid om in het consult sneller en gericht in te gaan op de belangrijkste vragen en klachten van de patiënt.

De plaats van FeNO-meting bij de astmamonitoring staat nog niet vast. De dagelijkse meting van de piekstroom met bepaling van de piekstroomvariatie is verlaten.

### Behandeling van exacerbaties

Men spreekt van een astma-aanval of astma-exacerbatie als de luchtwegobstructie snel (meestal binnen enkele uren) toeneemt en de inname van extra medicatie of een bezoek aan huisarts of ziekenhuis nodig maakt. De term status astmaticus wordt wel gebruikt voor een ernstige, acute astma-exacerbatie waarbij de gebruikelijke behandeling met luchtwegverwijders en inhalatiesteroïden onvoldoende effect heeft. De belangrijkste elementen bij de behandeling zijn zuurstoftoediening, bronchusverwijders en systemische corticosteroïden (zie Figuur 11.2).

### Zuurstof

Zuurstoftoediening is nodig als de StcO<sub>2</sub> tijdens inademing van kamerlucht kleiner of gelijk aan 94% is.

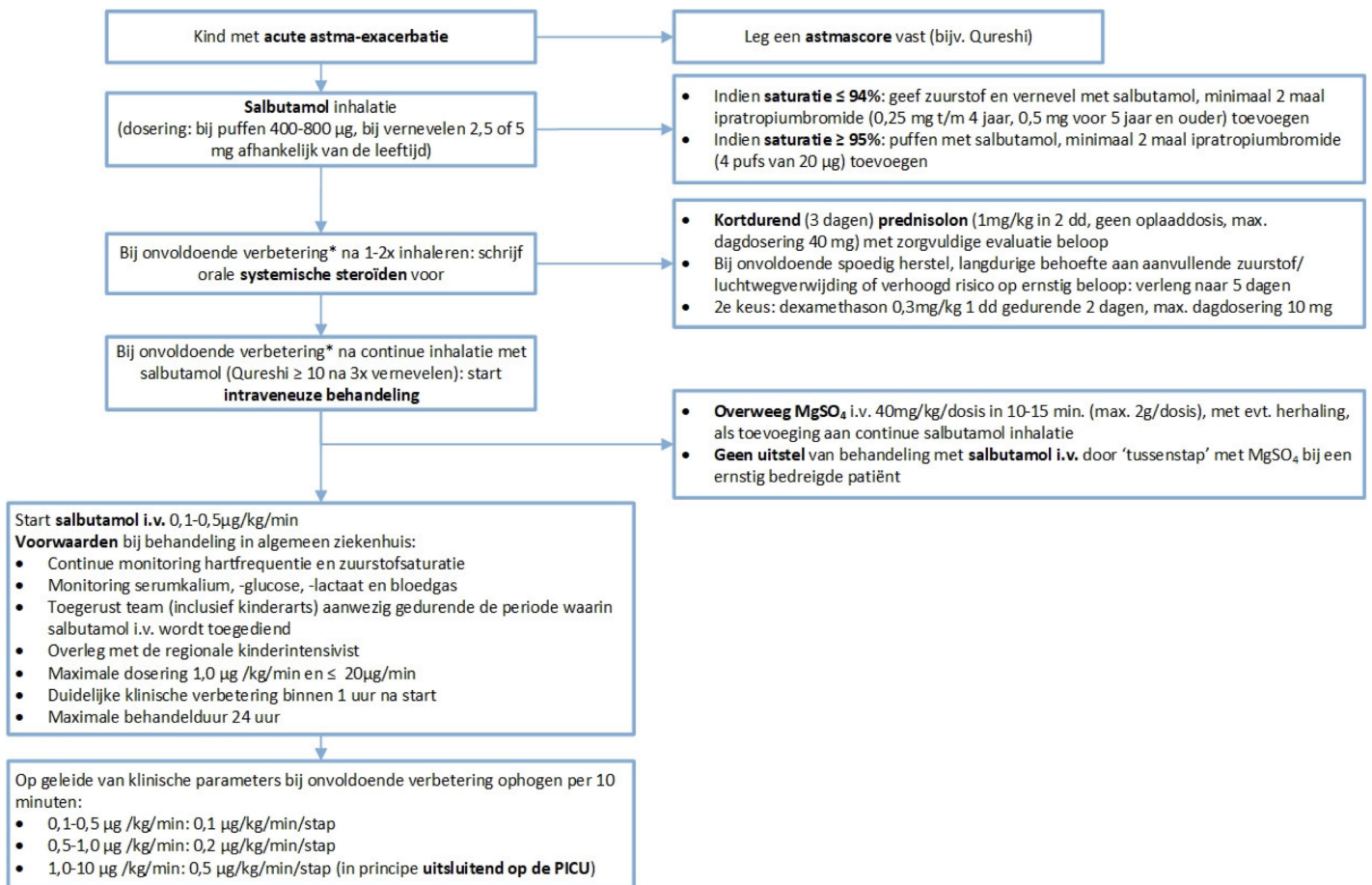
### Bronchusverwijders

Bij de behandeling van matig ernstige en ernstige exacerbaties gebruikt men het liefst SABA, ten minste bij de eerste 3 toedieningen gecombineerd met een anticholinergicum (ipratropiumbromide) (doseringen staan in het stroomschema behandeling acuut astma). Als geen zuurstoftoediening nodig is, heeft een jetvernevelaar geen voordeel boven een voorzetkamer. Bij gebruik van een voorzetkamer moet elke puf apart worden toegediend. Wanneer na de eerste dosis goede verbetering optreedt die tenminste 3 uur aanhoudt, kan de behandeling thuis worden voortgezet met elke 3 uur herhaling van de behandeling. Bij onvoldoende verbetering kan dezelfde dosis na 20 min worden herhaald; is dat nog onvoldoende, dan wordt prednison aan de behandeling toegevoegd. Bij acuut ernstig astma, en zeker bij een saturatie van lager dan 94%, de inhalatie gecombineerd worden met zuurstof. De frequentie van toediening wordt bepaald door de ernst van de klinische situatie. Als de patiënt onvoldoende reageert op de gebruikelijke behandeling met vernevelen van SABA en corticosteroïden, spreekt men van status astmaticus.

### Systemische toediening van corticosteroïden

Prednisolon moet aan de therapie worden toegevoegd wanneer ook de tweede inhalatie met bronchusverwijders, 20 min na de eerste, onvoldoende effect heeft op de bronchusobstructie en ook wanneer langer dan 24 à 48 uur elke 3 uur bronchusverwijders moeten worden gegeven. De dosering is 1 mg/kg per dag in 2x, met een maximum van 40 mg/dag, gedurende 3 tot 5 dagen. Als alternatief kan dexamethason (0.3mg/kg, max 10mg, in 1 dd) gedurende 2 dagen worden voorgeschreven.





\* Bij voldoende snelle verbetering: salbutamol op schema (frequentie naar inschatting van de behandelaar) en spreek controle af op korte termijn (24-48 uur)

**Figuur 11.2.** Uitvoering van de behandeling acuut astma in de praktijk

## Referenties

- NVK. Richtlijn Astma bij kinderen. Utrecht: NVK, 2021. <https://www.nvk.nl/themas/kwaliteit/richtlijnen/>
- Qureshi F, Pestian J, Davis P, Zaritskyy A. Effect of nebulized ipratropium on the hospitalization rates of children with asthma. *N Engl J Med* 1998;339:1030-5.
- Raaymakers MJA, Brand PLP, Landstra AM et al. Episodic viral wheeze and multiple-trigger wheeze in preschool children are neither distinct nor constant patterns. A prospective multicenter cohort study in secondary care. *Pediatr Pulmonol* 2019;54:1439-46.

# 12

## Allergische rhinitis

*Jurgen te Rijdt, Paul Brand, gereviseerd door Robbert Ensink en Olivia Liem*

### Inleiding

Allergische Rhinitis (AR) is een chronische allergische ontsteking van het slijmvlies van de neus dat zich ook kan uitbreiden naar het slijmvlies van de neusbijholten (allergische rhinosinusitis) en van de ogen (allergische rhinoconjunctivitis). De klachten van allergische rhinitis lijken op die van een bovenste luchtweginfectie, maar duren alleen langer. Daarom wordt allergische rhinitis meestal gedefinieerd als neusklachten die langer aanhouden dan 14 dagen, en die ook optreden als het kind niet verkouden is.

Ongeveer de helft van alle chronische rhinitisvormen wordt veroorzaakt door een IgE-gemedieerde allergie voor inhalatieallergenen. De meest voorkomende symptomen zijn niezen, jeuk in de neus en op het palatum, loopneus en neusverstopping. Een hardnekkig verstopte neus ("altijd verkouden") kan heel goed ook het enige symptoom zijn van een allergische rhinitis.

Naast de lokale klachten kan AR grote invloed hebben op het dagelijks functioneren van het kind en leiden tot slaapstoornissen, schoolverzuim en beperkingen met sport en spel. Bij onbegrepen klachten, zoals hiervoor genoemd, moeten we dan ook allergische rhinitis in onze differentiaaldiagnose betrekken. Zorgvuldige anamnese en relevant lichamelijk onderzoek blijven de belangrijkste pijlers voor identificatie van AR op de kinderleeftijd, ondersteund door specifieke allergietesten. Het therapeutisch arsenaal voor AR wordt gelukkig steeds uitgebreider, zowel de antiallergische medicatie als de preventieve medicatie (immunotherapie).

### Epidemiologie

In de volledige bevolking heeft ongeveer 15-

25% van de personen verschijnselen van AR, en de incidentie lijkt nog steeds toe te nemen. De oorzaken van de stijging van de incidentie zijn niet goed bekend, maar hebben iets te maken met de westerse levensstijl. Een van de hypothesen daarover is dat CO<sub>2</sub>-stijging in de lucht leidt tot een toename van de hoeveelheid pollen in de lucht. Ook zouden klimatologische omstandigheden een langer bloeiseizoen voor diverse pollen tot gevolg hebben; hierdoor zou in de afgelopen 12 jaar een gemiddeld bloeiseizoen ongeveer twee weken langer zijn gaan duren. Tenslotte worden we steeds meer blootgesteld aan "uitheemse" pollensoorten zoals de ambrosia, olijfboom en plataan.

In de loop van de kinderleeftijd neemt de prevalentie van allergische rhinitis toe: beneden de 4 jaar heeft minder dan 5% AR, bij schoolkinderen circa 15-20%. Allergische rhinitis en astma gaan vaak samen: 80% van de kinderen met astma heeft ook AR en andersom heeft 40-50% van de kinderen met allergische rhinitis astma.

### Pathofysiologie

De functies van de neus zijn onder andere het verwarmen, bevochtigen en filteren van de ingeademde lucht door een combinatie van lokale en humorale factoren. Bij kinderen met een allergische rhinitis functioneren deze mechanismen niet naar behoren en geven zo klachten. Deze mechanismen beperken zich niet tot de neus- en bijholten, maar zetten zich voort in de slijmvliezen van de lagere luchtwegen. In combinatie met de naso-pharyngo-bronchiale reflex en een veranderd (abnormaal) (mond) ademhalingspatroon kan hierdoor inflammatie van het slijmvlies van de lagere luchtwegen bij astma toenemen. Astma en AR beïnvloeden elkaar dus wederzijds: dit staat bekend als de

hypothese van “united airways” of “one airway, one disease”. Volgens deze hypothese is astma beter te controleren als de eventueel ook aanwezige AR optimaal wordt behandeld.

### Anamnese

In de anamnese wordt niet alleen specifiek gevraagd naar klachten van de neus (niezen, neusloop, verstopte neus, jeuk aan de neus), ogen (tranende, rode, dikke of jeukende ogen) en neusbijholten (vol gevoel, hoofdpijn, hardnekkige mucopurulente neusuitvloed), maar ook naar de impact die deze klachten hebben op het dagelijks functioneren van het kind (slaap, schoolverzuim, algemeen welbevinden en fitheid, beperkingen in sport en spel).

Op grond van de anamnese wordt allergische rhinitis ingedeeld op grond van frequentie en ernst van de klachten (zie ook Tabel 12.1). De frequentie bepaalt een indeling in een persisterende en een intermitterende vorm, de ernst in een milde en een matig-ernstige vorm van allergische rhinitis.

Een andere indeling betreft de aard van de neusklachten, waarbij onderscheid gemaakt wordt tussen “runners” (loopneus, niezen, jeuk in de neus en verhemelte) en “blokkers” (vooral neusverstopping). Klachten bij runners zouden vooral veroorzaakt worden door de vroege, histamine-gemedieerde, allergische reactie; klachten bij de blokkers vooral door de late allergische reactie met chronische ontsteking.

Op jonge leeftijd kan AR zich ook met name met klachten als hoesten en algemene malaise presenteren. Als dan niet specifiek naar hardnekkige neusklachten wordt gevraagd kan de diagnose AR worden gemist. Beneden het tweede levensjaar is AR onwaarschijnlijk.

Bij kinderen vanaf ongeveer 10 jaar komt het orale allergiesyndroom (OAS)(met klachten van tintelingen in de mond of keel, of gevoel van dikke keel of tong) regelmatig voor bij kinderen met een AR en een sensibilisatie voor boom- of graspollen. Het gaat hierbij om een relatief onschuldig ziektebeeld, bijna altijd zonder systemische

**Tabel 12.1: Indeling van allergische rhin(oconjunctiv)itis (WHO-ARIA-classificati )**

Frequentie	
<b>Intermitterend</b>	Minder dan 4 dagen per week <i>of</i> Korter dan 4 weken aaneengesloten
<b>Persisterend</b>	Meer dan 4 dagen per week <i>en</i> Langer dan 4 weken aaneengesloten
Ernst	
<b>Mild</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Geen verstoorde slaap</li> <li>• Geen beperkingen in dagelijkse activiteiten, vrije tijd en sport</li> <li>• Geen beperkingen in werk- of schoolprestaties</li> <li>• Geen hinderlijke symptomen</li> </ul>
<b>Matig tot ernstig</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verstoorde slaap</li> <li>• Wel beperkingen in dagelijkse activiteiten, vrije tijd en sport</li> <li>• Wel beperkingen in werk- of schoolprestatie</li> <li>• Hinderlijke symptomen</li> </ul>

bedreiging. De basis van deze combinatie van verschijnselen ligt in een kruisovergevoeligheid tussen epitopen van bepaalde pollen en bepaalde voedingsmiddelen. De bekendste kruisreactie is die van berkenpollen met appel.

### Lichamelijk onderzoek

Het lichamelijk onderzoek van met name de neus en keel zijn goed mogelijk in de kinderartspraktijk. Bij rhinoscopia anterior met de otoscoop (of penlight) en neusspeculum valt het aspect van met name het concha inferior -slijmvlies te herkennen. Dit kan bleek gezwollen zijn, of wat blauw verkleurd (livide), eventueel met wat helder secreet. Dit beeld past het best bij een "runner". Rood, hyperemisch en droger slijmvlies zien we vaker bij een "blokker". Neuspoliepen zijn bij kinderen maar zelden te zien bij rhinoscopia anterior. Een neuspoliep heeft doorgaans een glazig aspect en is bij aanraking met een wattenstokje ongevoelig, in tegenstelling tot een concha. Bij het keelonderzoek kan de postnasal drip (PND) op de pharynx-

achterwand opvallen. Heldere PND kan passen bij een AR of virale verkoudheid, een troebele of purulente PND past meer bij ontsteking (sinusitis, adenoiditis).

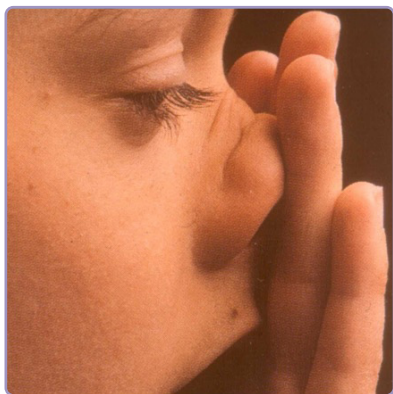
Typische bevindingen passend bij AR kunnen de allergische groet en groeve zijn (zie Figuur 12.1 en 12.2), met name te zien in de zomermaanden (huidverkleuring!). De Denny Morgan plooiën bij de onderoogleden (zie Figuur 12.3) en de zg. "allergic shiners"- blauwe wallen onder de ogen - wijzen op atopische constitutie en zijn niet specifiek voor een allergische rhinitis.

### Aanvullend onderzoek

De diagnose allergische rhinitis wordt vooral gesteld op grond van anamnese, ondersteund door lichamelijk onderzoek. Bij een anamnese van AR wordt screenend onderzoek naar sensibilisatie voor inhalatieallergenen aanbevolen, vooral om eventuele blootstelling aan relevante allergenen te kunnen reduceren,

### Tabel 12.2: Differentiaaldiagnose allergische rhinitis

- Infectieus
- Polyposis nasi
- Corpus alienum (bij unilaterale klachten)
- Te lang decongestiva gebruik
- Bijwerking van chronisch NSAID-gebruik



**Figuur 12.1.** Allergische groet



**Figuur 12.2.** Allergische groeve



**Figuur 12.3.** Danny Morgan plooiën

of ter beoordeling van de indicatiestelling voor immunotherapie. Huidpriktesten en serologisch onderzoek geven bij AR vergelijkbare informatie. De aanwezigheid van specifieke IgE antistoffen of een positieve huidpriktest is niet altijd gelijk aan een klinisch relevante allergie en de uitslagen zijn alleen te interpreteren met een anamnese. Neusprovocatie testen worden alleen in researchsetting gebruikt en worden voor de algemene praktijk niet aanbevolen.

Bij de verdenking op een chronische bijholteontsteking, mogelijk het gevolg van een onderbehandelde of therapieresistente allergische rhinitis, is de CT de gouden standaard. Deze zal door de KNO-arts op indicatie worden aangevraagd; met de komst van de nieuwere CT-apparatuur (met name de cone beam CT) is de stralenbelasting ca. 1/60 van de vroeger gebruikte stralen en duurt het onderzoek minder dan een minuut. De gewone röntgenfoto van de neusbijholten is obsoleet.

## Behandeling

De voornaamste doelen van behandeling zijn een zo normaal mogelijk leven met zo weinig mogelijk medicatie. Bij de behandeling wordt dus gestreefd naar een ongestoorde slaap, geen beperking in sport en spel, geen schoolverzuim, geen hinderlijke symptomen van AR en geen bijwerkingen van de therapie voor AR.

Allergische rhinitis is een chronische ziekte; inzicht, uitleg en begeleiding zijn daarom belangrijke pijlers bij de behandeling. Onafhankelijk van de klachten is bij elke allergiebehandeling het verminderen of vermijden van blootstelling aan het oorzakelijke allergeen de eerste stap. Bij een sensibilisatie voor pollen is dit grotendeels onmogelijk. Bij een allergie voor huisstofmijt kunnen huisstofmijtdichte hoezen om matras, kussen en dekbed worden toegepast, samen met andere adviezen om de blootstelling aan huisstofmijt te reduceren, bij voorkeur na een huisbezoek door een gespecialiseerd wijkverpleegkundige. Deze “saneringsadviezen” zijn bijna nooit alleen afdoende om de klachten effectief te bestrijden; vrijwel altijd is medicamenteuze behandeling

nodig.

Bij allergie voor hond of kat kan worden geadviseerd het dier weg te doen of niet te vervangen bij overlijden. De zogenaamde “hypoallergene” dieren zijn geen optie omdat mensen met een honden-of kattenallergie niet reageren op allergenen uit de vacht maar reageren op eiwitten uit het speeksel en andere klieren en ook op de huidschilfers van dieren.

## Medicatie

De medicamenteuze therapie is erop gericht om met zo min mogelijk medicatie een zo optimaal mogelijk effect te hebben. Soms kan dit met één soort medicijn, in andere gevallen zijn meerdere aangrijpingspunten nodig (zie ook Tabel 12.3 en 12.4). De twee belangrijkste groepen medicijnen zijn de intranasale corticosteroiden (INCS) en antihistaminica (AH), oraal of nasaal toegediend.

Intranasale corticosteroiden: Behandeling met nasale corticosteroiden resulteert mogelijk in meer afname van klachten ten gevolge van allergie van de bovenste luchtwegen bij kinderen ten opzichte van behandeling met orale antihistaminica. Het maximale effect wordt na 6 weken bereikt, maar meestal is al binnen een week effect merkbaar. Bij gebruik volgens voorschrift zijn geen nadelige systemische bijwerkingen gemeld. Bij een goede toedieningsinstructie is ook de voornaamste lokale bijwerking, bloedneuzen, meestal te voorkomen. Toediening van de spray: niet richten op het neustussenschot, maar op de middenooghoek aan die kant. Dit kan het beste kruislings gebeuren: met de rechterhand in het linker neusgat toedienen en andersom. Vaak is een éénmaal daagse dosering voldoende. Bij onvoldoende werking kan worden overwogen over te stappen op een ander INCS vanwege interindividuele verschillen in respons op verschillende middelen en ook de combinatie van azelastine/fluticasone (bij kinderen > 6 jaar) kan overwogen worden omdat dit combinatiepreparaat bij volwassenen en adolescenten waarschijnlijk beter werkt dan fluticasone alleen.

Antihistaminica: Veel tweede generatie (niet sederende) AH zijn ook zonder recept verkrijgbaar

Tabel 12.3 Effecten van medicamenten op de symptomen van allergische rhinitis

Medicament	Niezen	Rinnoe	Verstopte neus	Nasale jeuk	Oogklachten
Antihistaminica, oraal	++	++	+	+++	++
Antihistaminica, nasaal	++	++	+	++	-
Corticosteroïden, nasaal	+++	+++	+++	++	++
Cromonen, nasaal	+	+	+	+	-
Cromonen, oculair	-	-	-	-	+
Decongestiva	-	-	++++	-	-
Anticholinergica	-	++	-	-	-
Leukotriënen receptor antagonisten	-	+	++	-	++

Tabel 12.4: Medicamenteuze behandeling van allergische rhinitis

<b>Mild</b> <i>Intermitterende symptomen</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Niet sederende antihistaminica ± decongestiva</li> </ul>
<b>Matig</b> <i>Persisterende symptomen</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Intranasale corticosteroïden</li> <li>Niet sederende antihistaminica ± decongestiva</li> </ul>
<b>Ernstig</b> <i>Inadequate respons op initiële therapie, comorbiditeit (met invloed op dagelijks leven)</i>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Intranasale corticosteroiden</li> <li>Niet sederende antihistaminica ± decongestiva zonodig</li> <li>Kortdurend corticosteroiden zonodig</li> </ul>
<b>Afbouwen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pas dosis en medicatie aan op basis van symptomen</li> <li>Samenwerking 1e en 2e lijn</li> </ul>

**Overweeg consult bij Kinderarts-allergoloog en/of KNO-arts**

- Langdurige symptomen
- Symptomen interfereren met school of slaap (invloed op dagelijks leven)
- Suboptimale reactie op medicatie
- Comorbide ziekten (astma, sinusitis, otitis media)
- Structurele afwijkingen
- Allergische prikkels moeten worden opgespoord
- Immunotherapie wordt overwogen
- Orale steroïden zijn nodig



bij drogist en apotheek. AH worden vooral oraal toegepast: de nasale AH werken kort en zijn aanzienlijk minder krachtig. Oraal toegediende antihistaminica werken snel en lang (minimaal 24 uur). Antihistaminica zijn ook geschikt voor gebruik bij incidentele blootstelling aan een bekend allergeen, bijvoorbeeld bezoek aan familie met kat(ten) in huis bij een bekende kattenallergie. Hiervoor kan men van tevoren (1-4 uur vóór expositie) een oraal AH innemen.

Decongestiva hebben slechts een plek bij acute neuspassageklachten. Er is weinig onderzoek verricht naar de plaats van montelukast als adjuvante medicamenteuze behandeling van AR bij kinderen. Op proef kan montelukast gedurende 6-12 weken worden gegeven bij onvoldoende effect van INCS plus AH. Het veiligheidsprofiel van montelukast is goed.

Mestcel stabilisatoren zoals cromoglicaat worden weinig meer gebruikt. Ze zijn minder effectief dan de antihistaminica en moeten 4x daags gedoseerd worden. Via de drogist zijn ze nog wel te verkrijgen. Omalizumab wordt bij de behandeling van AR zonder astma niet gebruikt.

Volgens de ARIA-richtlijnen wordt de medicamenteuze behandeling gefaseerd gegeven. Bij milde en intermitterende klachten kan worden gekozen tussen INCS en antihistaminica: in het algemeen reageren de “blockers” op corticosteroïden en de “runners” beter op antihistaminica.

Bij matig-ernstige en persisterende allergische rhinitis hebben de intranasale corticosteroïden de voorkeur, vanwege hun sterkere effect. Deze therapie wordt dan na 2-4 week geëvalueerd. Bij onvoldoende effect moet een AH worden toegevoegd (step-up), bij voldoende effect een dosisverlaging (step down) (zie ook Tabel 12.4). Systemische corticosteroïden worden op kinderleeftijd zelden gebruikt.

### **Immunotherapie (SCIT en SLIT)**

Immunotherapie is de enige curatieve therapie voor AR. Immunotherapie is vooral effectief bij een

sensibilisatie voor één (hooguit twee) relevante inhalatieallergenen. Subcutane immunotherapie is bewezen effectief bij sensibilisatie voor graspollen, boompollen, huisstofmijt en kat. Sublinguale immunotherapie is alleen effectief gebleken in de tabletvorm en niet in de druppelvorm. Op dit moment zijn er sublinguale tabletten voor graspollen (>6 jaar), huisstofmijt (>12 jaar) en boompollen (>17 jaar) beschikbaar (zie verder Hoofdstuk 25).

### **Chirurgische therapie**

De chirurgische benadering heeft een plaats bij falen van medicamenteuze therapie op de neuspassage of bij het beheersen van de mogelijke gevolgen van AR op de bijholten. Bij neuspassageklachten door congestie van de slijmvliezen kan een reductie van de neusschelpen overwogen worden. Tegenwoordig heeft de methode met coblatie meestal de voorkeur. Hierbij worden, onder algehele narcose, de conchae inferiores met behulp van een thermische naald submucosaal tot ca. 75 graden “verhit” zodat er een schrompeling van het weefsel plaatsvindt. Dit geeft een verbetering van de neuspassage door verruiming van het neuslumen. Deze behandeling kan eventueel herhaald worden. Op oudere kinderleeftijd kan ten gevolge van slijmvliezswelling het osteomeetaal complex geblokkeerd raken. Dit kan leiden tot afsluiting van de bijholten en zo tot sinusitiden. De drainage kan chirurgisch hersteld worden door de “afvoerkanalen” weer open te maken. Deze zogenaamde infundibulotomie wordt uitgevoerd onder algehele narcose.

### **Referenties**

- Baatenburg de Jong A, Rijdt JP, Brand PLP. Hoesten en malaise bij jonge kinderen, ten gevolge van allergisch rinoconjunctivitis. *Ned Tijdschrift Geneesk* 2005;149:1545-8.
- Brozek JL et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:950-8.
- Gentile DA, Skoner DP. *Pediatric Allergy principles and practice* 2010: Allergic Rhinitis;291-300.
- Groot H de, Brand PLP, Fokkens WF, Berger MY.

Allergic rhinoconjunctivitis in children. BMJ 2007;335:985-8.

Richtlijn Federatie Medische Specialisten : Allergie van de bovenste luchtwegen, 2020.

Richtlijn Federatie Medische Specialisten : Immunotherapie voor patiënten met allergische rhinoconjunctivitis (AR) met of zonder astma, 2021.

## Inleiding

Allergische oogaandoeningen kunnen klinisch onderscheiden worden in verschillende subtypes, waarvan de seizoensgebonden allergische conjunctivitis en de vernale keratoconjunctivitis de belangrijkste zijn voor de kindergeneeskundige praktijk. Dit zijn vanuit etiologisch en klinisch standpunt twee verschillende aandoeningen die dan ook een verschillende behandeling behoeven. De seizoensgebonden allergische conjunctivitis is verreweg de meest voorkomende, maar een vernale keratoconjunctivitis kan zeer ernstige gevolgen hebben op lange termijn.

## Pathofysiologie allergische conjunctivitis

Conjunctiva is sterk gevasculariseerd weefsel en immunologisch zeer actief. Mestcellen bevinden zich in het vasculair stroma (fysiologisch) of het epitheel (pathologisch). Een allergische conjunctivitis is een vroege type I IgE gemedieerde respons, waarbij de release van histamine het klinisch beeld veroorzaakt. Eosinofielen zijn (exclusief) aantoonbaar in de conjunctiva in 25-84%. Een vernale conjunctivitis heeft tevens een vertraagde type IV-respons, waarbij basofielen gezien worden in het epitheel.

## Seizoensgebonden allergische conjunctivitis

De prevalentie van oogklachten bij patiënten met een allergie bedraagt ca. 50% en gaat vaak samen met rhinitis of pharyngeale klachten. Symptomen zijn episodisch rode, jeukende ogen, soms met periorbitale zwelling, tranen en fotofobie. Permanente visuele schade treedt zelden op en er zijn vele geassocieerde allergenen. De anamnese en het klinisch beeld zijn doorgaans karakteristiek. Differentiaal diagnostisch moet gedacht worden aan een virale conjunctivitis of een contactallergie (bv. make-up of contactlenzen). Een allergische

conjunctivitis kan ook bestaan zonder atopische constitutie of rhinitis. Aanvullende diagnostiek is zelden geïndiceerd.

Therapie bestaat uit het vermijden van het allergeen, niet in de ogen wrijven en behandelen van de rhinitisklachten. De toegevoegde waarde van orale antihistaminica en nasale steroïden is niet helder, maar deze medicatie is zeker niet gecontra-indiceerd.

Topicale medicamenteuze therapie bestaat uit 1) antihistaminica voor het couperen van acute klachten (bv. livocab 0.5mg/ml, 2-4dd1gt ODS), 2) combinatiepreparaten voor profylaxe en chronisch gebruik (bv. ketotifen 0.25mg/ml, 2dd1gt ODS) en 3) steroïden indien deze therapie niet succesvol blijkt (Fluormetholon oogdruppels: FML 0.1mg/ml 4dd1-2gt ODS, voor max 1 maand). Verwijzing naar een oogarts dient overwogen te worden bij noodzaak tot steroïden of chronisch gebruik medicatie.

## Vernale keratoconjunctivitis

De prevalentie van vernale keratoconjunctivitis in Europa wordt geschat op 3:10000, vaker bij jongens <10 jaar oud. Seizoensgebonden exacerbaties zijn gebruikelijk, maar doorgaans zijn de klachten chronisch. Een atopische constitutie en positieve familieanamnese voor atopie bestaat in de meerderheid van de gevallen. Symptomen zijn doorgaans ernstiger dan de reguliere conjunctivitis en gaan soms gepaard met een dik, hangend ooglid en blepharospasme. Klinisch kenmerk is het ontwikkelen van *papillae* aan de binnenzijde van het bovenooglid en langs de cornea (limbus)(zie Figuur 13.1). De ziekteactiviteit vermindert in de late pubertijd, maar schade aan de cornea (shield ulcer) kan levenslang visuele problemen geven. Bij verdenking op een vernale keratoconjunctivitis dient verwezen te worden naar de oogarts.

Aanvullend onderzoek kan gericht zijn op het identificeren van het oorzakelijk allergeen.

Therapie is gericht op het agressief onderdrukken van de inflammatie middels steroïden (prednisolon 1mg/ml of dexamethason 0.1mg/ml tot 8dd1gt ODS, waarna titreren op basis van klinische activiteit). De totale dosis steroïden is mogelijk lager bij een intensieve start en snel afbouwen, dan wanneer met een suboptimale dosis behandeld wordt. Simultaan dient gestart te worden met een antiallergisch combinatiepreparaat (bv. ketotifen 0.25mg/ml 2dd ODS sine conservans) en een systemisch antihistaminicum. Bij chronische behandeling bestaan steroïdsparende alternatieven zoals cyclosporine druppels (Ikervis®) 1mg/ml 1 tot 3dd1gt ODS en tacrolimus huidzalf (Protopic®) 0.03% of 0.1% welke 1 tot 2dd peri-oculair aangebracht dient te worden. De voorkeur van de auteur gaat uit naar het potentere tacrolimus, waarbij een duidelijk instructie over gebruik en verwacht effect gegeven moet worden om compliance te optimaliseren.

### Immunotherapie

Immunotherapie voor seizoensgebonden allergische conjunctivitis is uitgebreid beschreven

in de literatuur en lijkt effectief te zijn mits bekend is welk allergeen verantwoordelijk is voor de klachten. Weinig evidence bestaat voor immunotherapie bij vernale keratoconjunctivitis. Eén publicatie laat goede effectiviteit zien. Dit lijkt het overwegen waard afhankelijk van de ernst van het klinisch beeld. Immunotherapie dient afgestemd te worden met een bekwame kinderarts of allergoloog.

Dupilumab (Dupixent®) subcutane injecties zijn geïndiceerd bij onvoldoende effect van intensieve lokale therapie voor constitutioneel eczeem en astma bij kinderen >6 jaar. Het succes van deze therapie leidt tot een hogere incidentie van *dupilumab-induced ocular surface disease*, wat zich klinisch manifesteert als een allergische conjunctivitis. Deze kunnen ernstig verlopen en zijn een reden om te verwijzen naar de oogarts.

### Keratoconus

Door veel oogwrijven en chronische inflammatie van het oogoppervlak hebben kinderen met een atopische constitutie een verhoogde kans op keratoconus. Deze hoornvliesandoening ontstaat typisch in de jonge adolescentie en kenmerkt zich door progressieve myopie en astigmatisme, wat leidt tot slechtziendheid. De diagnose is



**Figuur 13.1.** Papillae bij eversie van bovenooglid, pathognomisch voor een vernale keratoconjunctivitis.

te bevestigen middels cornea-topografie, een onderzoek wat tegenwoordig bij veel opticiens ook mogelijk is.

## Referenties

- Claessens JLJ, Godefrooij DA, Vink G, Frank LE, Wisse RPL. Nationwide epidemiological approach to identify associations between keratoconus and immune-mediated diseases. *Br J Ophthalmol* 2021;bjophthalmol-2021-318804. doi: 10.1136/bjophthalmol-2021-318804. Epub ahead of print. PMID: 33879468.
- Halling AS, Loft N, Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Thyssen JP. Real-world evidence of dupilumab efficacy and risk of adverse events: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2021;84:139-47. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.08.051>.
- Ono SJ, Abelson MB. Allergic conjunctivitis: update on pathophysiology and prospects for future treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:118-22.
- Rasmussen MLR, Schou MG, Bach-Holm D, Heegaard S, Jørgensen CAB, Kessel L, Wiencke AK, Subhi Y. Comparative efficacy of medical treatments for vernal keratoconjunctivitis in children and young adults: a systematic review with network meta-analyses. *Acta Ophthalmol* 2022;100:35-44. doi: 10.1111/aos.14858. Epub 2021 Mar 28. PMID: 33779061.

## Inleiding

Urticaria is een huidaandoening die gekenmerkt is door plots optredende urtica (galbulten) gepaard gaande met jeuk en heeft diverse onderliggende oorzaken. Twintig procent van de mensen maakt ooit in hun leven een episode met urticaria door. Urticaria worden ook wel galbulten of netelroos genoemd. Het zijn jeukende, scherp begrensde en verheven erythemateuze kwaddels of bultjes. Centraal in die kwaddels/bultjes is er vaak oplichting of verbleking van de huid. Jeuk is prominent aanwezig en kan al optreden voordat de kwaddels zichtbaar zijn. De jeukklachten die hiermee gepaard gaan kunnen leiden tot schoolverzuim, beperkingen in dagelijks leven, sociale activiteiten, en slaapproblemen.

Ouders of kinderen omschrijven het huidbeeld vaak als lijkend op bultjes die ontstaan na muggenbeten of door blootstelling aan brandnetels. Soms vloeien de kwaddels samen en vormen zo grotere plaques. Urticaria kunnen overal op de huid voorkomen. Men onderscheidt “acute urticaria” (plotseling optredende urticaria, duur korter dan 6 weken) van “chronische urticaria” (dagelijks of bijna dagelijks optredende urticaria, duur langer dan 6 weken). Alhoewel veel ouders en artsen direct bij het optreden van urticaria bij een kind aan allergische reacties denken, is een (para)infectieuze oorzaak ten gevolge van een virale infectie de meest voorkomende oorzaak van acute urticaria op de kinderleeftijd. Urticaria kunnen gepaard gaan met angio-oedeem. Angio-oedeem wordt gekenmerkt door plotselinge zwelling van de dermis en de subcutis. Ook hierbij zijn er jeukklachten, maar soms ook sensaties van pijn of branden. Na uiterlijk 72 uur is de zwelling weggetrokken.

Urticaria zijn over het algemeen vluchtig van aard. Ze komen snel op en verdwijnen meestal binnen enkele uren op de betreffende plek. Indien urtica

op één specifieke plek langer aanhouden dan 24 uur moeten andere ziektebeelden overwogen worden.

## Pathofysiologie

Urticaria worden veroorzaakt door degranulatie van de mestcel. Mestcellen bevinden zich vooral in de huid, slijmvliezen en longen. Bij degranulatie van mestcellen komt onder andere de krachtige mediator histamine vrij (naast andere mediators). Binding van vrijgekomen histamine aan histamine receptoren op de gladde spiercellen in de vaatwand, leidt tot toegenomen vaatpermeabiliteit en vasodilatatie en hier tot het klinisch beeld van oedeem en erytheem. Indien de degranulatie dieper in de dermis plaatsvindt, uit zich dat in angio-oedeem.

Op dit moment wordt uitgegaan van twee pathomechanismen als oorzaak van de mestcel degranulatie:

1. Auto-allergische (type 1): Hierbij binden autoantigenen aan IgE en hiermee aan de FcEpsilon-Receptor. Door crosslinking (vergelijkbaar met type 1 allergie) wordt de mestcel geactiveerd en degranuleert.
2. Auto-immuun (type 2b): Hierbij binden IgG-anti-IgE antistoffen of IgG-anti-FcεRI, waardoor de mestcel geactiveerd wordt.

Het ziektebeeld urticaria is in principe een onschuldige en self-limiting aandoening, die door de jeuk wel zeer beperkend kan zijn. Bij chronisch spontane of induceerbare urticaria kan door dagelijkse jeuk de kwaliteit van leven enorm gereduceerd zijn. Ook hier is de kans op spontane remissie groot: de klachten zijn bij ca 50% van de patiënten binnen 6 maanden en bij 80% binnen 5 jaar verdwenen.



## Etiologie

Triggers voor het optreden van acute urticaria zijn o.a.; een virale infectie, een IgE gemedieerde voedsel-, inhalatie-, geneesmiddel- of insectenallergie, of er is sprake van idiopathische/ spontane urticaria. (Tabel 14.1)

Het ziektebeeld *chronische urticaria* komt minder vaak voor bij kinderen en wordt onderscheiden in *Chronisch spontane urticaria* (CSU) en *Chronisch induceerbare Urticaria* (CindU). *Chronisch spontane urticaria* (CSU) kenmerkt zich door dagelijks of meerdere keren per week optredende urticaria gedurende tenminste 6 weken. Hierbij kan angio-oedeem optreden al of niet gelijktijdig met de urticaria bij ca 30% van de kinderen. Bij chronische urticaria is een causale oorzaak vaak niet te achterhalen. Men dient altijd bedacht te zijn op onderliggende aandoeningen, zoals bacteriële, virale of parasitaire infecties. Kinderen met CSU hebben vaker auto-immuunaandoeningen, zoals coeliakie of schildklieraandoeningen. Of er sprake is van een causaal verband van deze auto-immuunaandoeningen en ziekteactiviteit van urticaria is niet duidelijk.

Als bepaalde prikkels urticaria veroorzaken spreekt men van *induceerbare urticaria*. Ook dit kan chronisch voorkomen: *Chronisch induceerbare*

*urticaria* (CindU). Hieronder vallen urticaria die optreden door lichte druk of krabben/wrijven van de huid (Urticaria factitia; symptomatisch dermatografisme). Bij vertraagde druk urticaria ontstaan urticaria minder snel dan bij dermatografisme door een drukprikkel op de huid. Denk hierbij aan urticaria onder het elastiek van sokken of ondergoed of op de schouders bij het dragen van een rugzak. Warmte, koude en UV-(zon)licht kunnen het ontstaan van urticaria uitlokken. Bij cholinerge urticaria wordt door transpiratie, inspanning of hitte het optreden van urticaria uitgelokt.

Soms komen er combinaties van verschillende vormen van CindU en spontane urticaria voor. Zo kan iemand chronische spontane urticaria hebben, met daarnaast verergering na krabben op de huid of expositie aan warmte. Het klinisch beeld van urticaria en angio-oedeem kan zich indrukwekkend presenteren, maar er is altijd restloos (zonder littekens) herstel.

## Anamnese

Een gedetailleerde anamnese is zinvoller dan uitgebreide aanvullende diagnostiek.

Tijdens het consult kan het zijn dat het kind geen urticaria heeft, passend bij het vluchtige karakter

**Tabel 14.1: Etiologie van urticaria**

<b>Acute urticaria (&lt; 6 weken) Triggers</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Virale infectie</li><li>• Voedselallergie</li><li>• Geneesmiddelallergie</li><li>• Inhalatieallergie</li><li>• Insectengifallergie</li><li>• Eerste uiting van chronische urticaria</li><li>• Contact urticaria</li></ul>
<b>Chronische urticaria (&gt;6 weken)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Spontaan (Idiopathisch)</li><li>• Induceerbaar door <i>dermatografisme, cholinerge urticaria, inspanning, vertraagde druk, solaire, warmte, koude, aquageen</i></li></ul>
<b>Zeldzaam, maar belangrijk om te herkennen</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Urticaria pigmentosa/ mastocytose</li><li>• Erfelijk angio-oedeem</li><li>• Urticariële vasculitis en auto-inflammatoire aandoeningen</li></ul>

van deze aandoening. Toch is het belangrijk om te achterhalen of er daadwerkelijk sprake is van urtica door lichamelijk onderzoek, beoordeling van eventuele foto's en testen van dermatografie. Hierna dient men uit te vragen hoelang het kind al last heeft van urticaria en in welke frequentie (dagelijks, wekelijks, maandelijks). Hoe zijn de urticaria verspreid over het lichaam? Treedt het aanvalsgewijs op, of is het permanent aanwezig? Welke momenten komen de urticaria op? Hoelang blijven de urticaria zitten op dezelfde plaats op de huid? Verspringen de bulten over het lichaam? Zijn er ook zwellingen, en zo ja, waar?

Is het huidbeeld ontstaan tijdens een periode met koorts of algehele malaise? In dat geval is een virale oorsprong waarschijnlijk.

Indien de klachten van urticaria zijn begonnen binnen twee uur na het eten van bepaalde voeding (melk, pinda, noten, vis etc.), kunnen de klachten ontstaan zijn door een IgE gemedieerde voedselallergie. Indien het interval tussen inname van voeding en het ontstaan van urticaria langer dan twee uur duurt, is een reactie op voeding zeer onwaarschijnlijk. 's Nachts of 's morgens vroeg (voor het ontbijt) optredende urticaria passen dan ook niet bij een voedselallergie.

Contactreacties met ontstaan van urticaria op de huid door directe blootstelling aan een bepaalde stof, zoals voeding of latex, worden vaak beschreven door ouders. Belangrijk is om anamnestic goed uit te vragen of er alleen urticaria ontstaan zijn op het gedeelte van de huid dat blootgesteld is of dat er een gegeneraliseerde reactie is geweest. Als een kind na het eten van een broodje pindakaas rood wordt om de mond en enkele galbulten krijgt op de kin waar pindakaas zit, is er sprake van een contactreactie. Zeker kinderen met constitutioneel eczeem krijgen dit makkelijk. Echter, indien een kind snel na het eten van pindakaas gegeneraliseerde urticaria ontwikkelt, is dat zeer suggestief voor een voedselallergie.

Inhalatieallergieën, en dan met name dierenallergieën zoals een katten- of paardenepitheelallergie kunnen door dermaal contacturticaria en angio-oedeem veroorzaken. Door het aaien van een kat en het vervolgens

aanraken van de huid, kan angio-oedeem en urticaria optreden aan gelaat, lippen, of handen. Urticaria kunnen ook ontstaan door dermaal contact met pollen. Ook zonlicht kan een trigger zijn voor het ontstaan van urticaria (solaire urticaria).

Is het kind gestoken door een wesp of bij? Hierbij geldt ook dat urticaria en angio-oedeem meestal snel en uiterlijk binnen twee uur na de insectensteek ontstaan.

Medicatiegebruik dient altijd goed te worden uitgevraagd. Gebruikt het kind medicatie, dan is het belangrijk te weten hoelang de medicatie al wordt ingenomen en of er recent wijzigingen in de dosis zijn geweest. Bovendien is het belangrijk de duur van het interval tussen inname van het geneesmiddel en het ontstaan van de klachten te weten. Antibiotica en NSAID's kunnen allergische reacties veroorzaken met urticaria en angio-oedeem. Maar in principe kan bijna elk geneesmiddel deze klachten geven. De medicatie die het meest recent is gewijzigd of toegevoegd, is voor het starten van het urticariële beeld is het meest verdacht als oorzaak voor de urticariële reactie. Het is belangrijk te beseffen dat geneesmiddelreacties bij jonge kinderen zeldzaam zijn en dat er meestal sprake is van urticaria uitgelokt door infectie of koorts.

In de anamnese bij een kind met chronische urticaria moeten fysische factoren worden uitgevraagd als trigger voor het ontstaan van urticaria. Bij warmte-urticaria kunnen urticaria al ontstaan door het nemen van een warme douche. De aangedane huid is vaak de plaats waar het warme water neer valt, zoals de schouders en de rug. Het is belangrijk uit te vragen of urticaria opkomen door warmte, transpiratie, inspanning, zonlicht, koude of druk, aangezien dit consequenties heeft voor de te voeren behandeling en adviezen. Bij urticaria door inspanning moet men bedacht zijn dat ook stress (emotionele inspanning bv bij toetsen) urticaria kan uitlokken. Ook moet altijd gevraagd worden of de patiënt in de vier uur voorafgaand aan de inspanning tarwe gegeten heeft. Er kan sprake zijn van een IgE gemedieerde inspanning geïnduceerde tarwe allergie die alleen optreedt bij het eten van tarwe

gevolgd door lichamelijke inspanning. Het eten van tarwe zonder inspanning erna veroorzaakt geen klachten.

Koude-urticaria, een vorm van urticaria die ontstaan door contact van de huid of slijmvliezen aan koude, kan in een enkel geval tot anafylaxie leiden. Een kind met koude-urticaria dat in een relatief koud zwembad springt kan een anafylactische reactie ontwikkelen. Anamnestic is het zinvol om te vragen naar reacties van mond, lippen op het eten van een ijsje, of reacties van de onbedekte huid zoals gezicht en handen tijdens buiten fietsen of sporten in de winter. Bij CSU treden klachten op secundair aan jeuk, zoals slaapproblemen en concentratieproblemen op school. Psychische problemen kunnen ook door de jeuk ontstaan en moeten worden uitgevraagd.

### **Hereditair angio-oedeem**

Hereditair angio-oedeem is een zeldzame autosomaal-dominant overerfbare aandoening, waarbij recidiverend angio-oedeem optreedt meestal vanaf kinderleeftijd. Door een deficiëntie van de C1-esterase-remmer wordt het complement geactiveerd. Deze abnormale activatie leidt tot verminderde afbraak van het vasoactieve bradykinine. Bradykinine bindt aan bradykinine receptoren, wat leidt tot verhoogde vasodilatatie en -permeabiliteit resulterend in zwellingen. De eerste presentatie van hereditair angio-oedeem is vaak voor het zesde levensjaar. Er worden geen urticaria gezien bij deze aandoening. Een bovenste luchtweginfectie of trauma kan een aanval uitlokken. De presentatie van dit ziektebeeld kan imposant zijn met angio-oedeem van de mucosa van de tractus digestivus, hetgeen lijkt op een acute buik. Larynxoedeem met een bedreigde ademweg is een bij deze aandoening gevreesde presentatie met in het verleden een aanzienlijke mortaliteit. Vaak is er sprake van familieleden met dezelfde klachten. Een gedegen familieanamnese kan dit aan het licht brengen.

### **Urticaria pigmentosa of cutane mastocytose**

Strikt genomen zijn urticaria pigmentosa geen urticaria. Het is een zeldzame aandoening

waarbij proliferatie is opgetreden van cutane mestcellen. Deze mestcellen liggen in groepjes bij elkaar in de huid en zien eruit als roodbruine vlekjes (maculae). Jonge zuigelingen kunnen zich presenteren met deze typische afwijkingen, de urticaria pigmentosa. Wrijven over de roodbruine maculae veroorzaakt zwelling en jeuk en soms blaarvorming (teken van Darier). Systemische vormen van mastocytose komen ook voor. Het is belangrijk altijd klachten van plotselinge bronchospasme, flushing, hypotensie en diarree uit te vragen bij een verdenking op systemische mastocytose. Onbegrepen anafylaxie kan hier ook een uiting van zijn. De diagnose urticaria pigmentosa wordt gesteld met een huidbiopt. (Hoofdstuk 17 Mastocytose)

### **Urticariële vasculitis**

Bij een urticariële vasculitis worden afwijkingen veroorzaakt door neerslag van circulerende immuuncomplexen in de capillaire venen van de huid resulterend in een vasculitis. De op urticaria gelijkende huidafwijkingen zijn langer dan 24 uur aanwezig op dezelfde plaats op de huid en vaak livide van kleur, zonder erythemateuze omgeving. Na het wegtrekken van de urticaria, kan door extravasatie van bloed hyperpigmentatie met als uiting hiervan blauwe of bruine maculae optreden. Het huidbeeld is vaak geassocieerd met complementverlies bij laboratoriumonderzoek (hypo-complementaire vasculitis), verhoogde ontstekingsparameters en klinisch met gewrichts- en buikpijn en andere kenmerken van auto-inflammatoire aandoeningen. Daarbij is er soms een slechte respons op antihistaminica. Het verrichten van uitgebreide aanvullende diagnostiek en een huidbiopt is geïndiceerd.

### **Lichamelijk onderzoek**

Het lichamelijk onderzoek richt zich op het uitsluiten van infecties, auto-inflammatoire aandoeningen en uitingen van atopisch syndroom. Bij een kind met (chronische) urticaria kan het onderzoek volledig normaal zijn. Inspectie van de huid is raadzaam. Laat ouders eventueel urticaria, of wat zij onder urticaria verstaan, aanwijzen. Teken de urticaria eventueel af om

te objectiveren hoelang ze aanwezig blijven op dezelfde plaats. Ontstaan er ter plekke galbulten doordat een kind gaat krabben op de huid? Dat past bij urticarieel dermatografisme. Urticaria onder een bh-bandje of onder de rand van kleding past bij vertraagde druk urticaria. Papels, en petechiën passen niet bij urticaria. Is er angio-oedeem? Zo ja, waar? Angio-oedeem is vaak gelokaliseerd in losmazig bindweefsel in gelaat, lippen, rond de ogen, oren, scrotum bij jongens. Uitgebreid pediatrisch onderzoek inclusief het palperen van schildklier, lymfklieren, auscultatie van de longen, en onderzoek van het abdomen dient altijd plaats te vinden. Koorts en artralgie moet ook uitgesloten worden. Dit kan passen bij urticaria in het kader van auto-inflammatoir syndroom (zeldzaam).

### Aanvullende diagnostiek

Bij acute urticaria is het verrichten van aanvullend onderzoek niet geïndiceerd. Voor de diagnostiek van voedselallergie zie de betreffende hoofdstukken. Indien er sprake is van chronische urticaria dient beperkt aanvullende diagnostiek plaats te vinden met bepalen van een volledig bloedbeeld, leukocyten differentiatie, en BSE en / of CRP. Dit kan op indicatie worden uitgebreid met bepalen van leverenzymen en schildklierfunctie uitgebreid.

Patiënten of ouders van kinderen met CSU kunnen wensen dat er naar een onderliggende oorzaak gezocht wordt. Zij ervaren het als onbevredigend om geen oorzaak te weten van klachten, die dagelijks optreden. Uitleg dat bij chronische urticaria de “allergiecel” in de huid van slag is en “zomaar” histamine vrijmaakt, en dat dus alleen de huid is aangedaan, kan duidelijkheid geven. Soms relateren mensen het optreden van urticaria ten onterechte aan voeding. Het gevaar hiervan is dat er eliminatiediëten worden gevolgd die met name voor kinderen kunnen leiden tot een insufficiënt voedingspatroon. Indien er na uitgebreide anamnese geen aanwijzingen zijn voor voedselallergieën, is aanvullende diagnostiek naar sensibilisatie voor voeding niet zinvol. Een uitzondering hierop is het bepalen van antistoffen voor tarwe om tarwe afhankelijke inspanningsgeïnduceerde urticaria uit te sluiten. Het kan

zijn dat er normaal gesproken geen allergische klachten zijn na het eten van tarwe, maar alleen als dit gevolgd wordt door lichamelijk inspanning. Dit wordt verder besproken bij het hoofdstuk Anafylaxie. Het is aan te raden bij een verdenking urticaria na tarwe ingestie en inspanning specifiek IgE voor omega-5-gliadine te bepalen als specifieke en sensitieve marker)

Bij geïsoleerd angio-oedeem kan diagnostiek naar de activiteit van de plasma-C4-activiteit worden ingezet om een C1-esterase-remmer deficiëntie uit te sluiten (hereditair angio-oedeem). Het C4 is door verhoogd verbruik verlaagd in het bloed. Tevens is het mogelijk om C1q en C1-esteraseremmer en C1-esteraseremmer activiteit te meten.

Bij de verdenking op een vorm van chronisch induceerbare urticaria kan deze met specifieke testen worden uitgezocht, zoals met de frictie test (symptomatische dermatografisme), druk-test, ijsblokketest of Temp-Test (koude-urticaria). Er is bij kinderen geen plaats in de diagnostiek voor een autologe serumhuidtest.

### Behandeling

Het is aan te raden bij patiënten met ernstige urticaria de ziekteactiviteit te meten middels gevalideerde vragenlijsten: Urticaria Controle Test (de UCT), Urticaria activiteit Score 7 (UAS7) en angio-oedeem activiteit score (AAS). Goede ziektecontrole wordt beschouwd als  $UAS7 \leq 6$  of  $UCT \geq 12$ . Matige tot ernstige ziekteactiviteit wordt gedefinieerd als  $UAS7 \geq 16$ ,  $UCT < 12$  of  $AAS \geq 252$ . Niet alle in de praktijk gebruikte vragenlijsten zijn gevalideerd voor kinderen.

### Preventie

Indien de oorzaak bekend is, dient het beleid gericht te zijn op het elimineren van de oorzakelijke factor. Bij CindU moeten uitlokkende prikkels zoveel mogelijk vermeden worden. Voorbeelden hiervan zijn bij warmte urticaria niet te heet douchen en bij koude-urticaria niet zomaar in een koud zwembad springen, en in de vrieskou alleen warm gekleed gaan fietsen of sporten. De waarde

van preventieve maatregelen bij urticaria is zeer beperkt in de praktijk, zeker bij kinderen.

### *Medicamenteus*

De protocollen voor behandeling CSU zijn afgeleid van behandeling van volwassenen en kinderen >12 jaar, gebaseerd op internationale richtlijnen, en worden vooral op basis van ervaring ook bij kinderen toegepast. De behandeling van urticaria bestaat uit het voorschrijven van orale niet sederende antihistaminica van de tweede generatie (levocetirizine, cetirizine, loratadine etc.). In eerste instantie wordt gestart met een enkelvoudige dosis. Bij onvoldoende effect kan het worden opgehoogd tot maximaal de 4-voudige dagdosering tot de klachten weg zijn. Indien het effect van de behandeling met een bepaald antihistaminicum onvoldoende is, kan overwogen worden een ander antihistaminicum te proberen (switch). Er is echter geen bewijs van effectiviteit van deze strategie. Bovendien kan het helpen om een leukotrieenantagonist (montelukast) toe te voegen aan de onderhoudsbehandeling. Er is geen bewijs voor effectiviteit van een H2 receptorantagonist.

Voor prednison is geen plaats in de lange termijn behandeling van urticaria vanwege de bijwerkingen en dit dient alleen voorgeschreven te worden als korte kuur in de acute behandeling van ernstige episodes van therapieresistente urticaria en/of angio-oedeem.

Alleen bij een anamnese van koude-urticaria, anafylaxie of angio-oedeem met een potentieel bedreigde luchtweg is het voorschrijven van noodmedicatie zoals een adrenaline auto-injector te overwegen. In andere gevallen van urticaria is het voorschrijven van een adrenaline auto-injector niet geïndiceerd.

Als de behandeling met de viervoudige dagdosering antihistaminica niet voldoende effectief is, kan bij CSU als add-on therapie gestart worden met omalizumab, een monoklonaal antilichaam tegen vrij circulerend IgE. Hierdoor kan IgE niet meer binden aan de Fcε-receptor en wordt de mestcel degranulatie geremd. Secundair wordt de Fcε-receptor down gereguleerd, wat ook zorgt voor een verminderde reactiviteit van de mestcel.

De aanbevolen dosering van omalizumab is 300 mg per 4 weken en is geregistreerd voor kinderen met chronisch spontane urticaria van 12 jaar en ouder. De effectiviteit en veiligheid bij volwassenen is in 10 RCTs en veel grote “daily practice” studies aangetoond met een complete respons bij ca 70 % van de behandelde patiënten. Voor kinderen zijn er beperkte data, waarbij ook hier goede respons in ca 80% van de kinderen, en zeer goede veiligheid met weinig bijwerkingen gerapporteerd wordt. Bij een deel van de patiënten (1/3) wordt een zeer snelle respons (binnen 4 weken na de eerste behandeling) gezien. Deze snelle respons wordt geassocieerd met een auto-allergisch pathomechanisme (type 1). Daarentegen reageert een deel van de patiënten (1/3) pas later of slecht (ca. 1/3). Deze vertraagde of slechte respons wordt geassocieerd met een auto-immunologisch (type 2b) pathomechanisme. Bij stabiele goede ziektecontrole wordt in praktijk geadviseerd om het behandelinterval uit te breiden met een week bij iedere injectie tot een interval van 8 weken. Bij exacerbatie van de klachten kan het laatste effectieve behandelinterval gehandhaafd worden. De behandeling kan gestopt worden indien ook bij een interval van 8 weken geen ziekteactiviteit is. Bij exacerbatie na stoppen kan de behandeling herstart worden. Huidige data laten zien dat de effectiviteit even goed is als bij de eerste behandelperiode.

Bij onvoldoende effect op de standaarddosering kan overwogen worden om de dosis te verhogen naar maximaal 600 mg per 4 weken en/of het interval te verkorten naar 2 weken.

De richtlijn voor volwassenen adviseert om bij onvoldoende effect ook op (ook hoge dosis) omalizumab met ciclosporine te behandelen. Enkele kleine studies laten respons zien in ca 60% van de patiënten.

Omalizumab wordt off label en met goede resultaten ook bij kinderen jonger dan 12 jaar voorgeschreven. Het advies is om kinderen die mogelijk in aanmerking komen voor behandeling met omalizumab, te verwijzen naar een kinderallergoloog of dermatoloog.

Op dit moment worden diverse nieuwe geneesmiddelen waaronder nieuwere biologicals



in studieverband onderzocht en naar verwachting zullen er in de komende jaren ook voor kinderen met ernstige CSU meer behandelmogelijkheden beschikbaar worden.

## Prognose

De meeste presentaties van chronische spontane urticaria kennen een mild beloop, reageren goed op tweede generatie antihistaminica en zijn self-limiting. Bij de helft van de patiënten duurt CSU korter dan 6 maanden, en bij 80% is het self-limiting binnen 2-3 jaar. Het is voor een goede kwaliteit van leven belangrijk om kinderen juist in te stellen op antihistaminica. Door het adequaat behandelen van de jeukklachten verbeteren vaak schoolprestaties, nachtrust en eventuele gedragsproblemen.

## Referenties

- Alizadeh Aghdam M, van den Broek F, Rijken F, Knulst AC, Röckmann H. High-dose omalizumab use in patients with chronic spontaneous urticaria. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:1426-7.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2019.10.018. Epub 2019 Oct 31. PMID: 31678293.
- Al-Shaikhly T, Rosenthal JA, Ayars AG, et al. Omalizumab for chronic urticaria in children younger than 12 years. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123:208-10.
- Dekkers C, Alizadeh Aghdam M, De Graaf M, et al. Safety and effectiveness of omalizumab for the treatment of chronic urticaria in pediatric patients. *Pediatr Allergy Immunol* 2021;32:720-6.
- Kudryavtseva AV, Neskorođova KA, Staubach P. Urticaria in children and adolescents: An updated review of the pathogenesis and management. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30:17-24.
- Matsuo H, Dahlstrom J, Tanaka A, et al. Sensitivity and specificity of recombinant omega-5 gliadin-specific IgE measurement for the diagnosis of wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis. *Allergy* 2008;63:233-6.
- Mlynek A, Zalewska-Janowska A, Martus P, Staubach P, Zuberbier T, and Maurer M. How

- to assess disease activity in patients with chronic urticaria? *Allergy* 2008;63:777-80.
- Tsabouri S, Arasi S, Beken B, Church MK, Alvaro-Lozano M, Caffarelli C, Flohr C, et al. A European survey of management approaches in chronic urticaria in children: EAACI pediatric urticaria taskforce. *Pediatr Allergy Immunol* 2022;33:e13674.
- Weller K, Groffik A, Magerl M, Tohme N, Martus P, Krause K, Metz M, Staubach P, and Maurer M. Development, validation, and initial results of the Angioedema Activity Score. *Allergy* 2013;68:1185-92.
- Weller K, Groffik A, Church MK, Hawro T, Krause K, Metz M, Martus P, Casale TB, Staubach P, and Maurer M. Development and validation of the Urticaria Control Test: a patient-reported outcome instrument for assessing urticaria control. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:1365-72.
- Zuberbier T AW, Asero R, Abdul Latiff AH, Baker D, Ballmer-Weber B, et al. The EAACI/GA(2) LEN/EDF/WAO Guideline for the Definition, Classification, Diagnosis and Management of Urticaria. The 2017 Revision and Update. *Allergy* 2018;73.



**Inleiding**

Anafylaxie is een potentieel levensbedreigende, systemische allergische reactie, waarbij meerdere tracti betrokken zijn. Hierbij zijn de acuut ontstane klachten en symptomen van de luchtwegen en circulatie het meest bedreigend. De reactie gaat meestal, maar niet altijd, gepaard met cutane en/of gastro-intestinale symptomen.

Anafylaxie ontstaat in de regel binnen enkele minuten tot 2 uur na blootstelling aan een allergeen. Bij voedselallergie meestal binnen 30 minuten. In het geval van reacties op parenterale medicatie of een insectensteek kunnen de klachten vrijwel direct optreden.

Het ziektebeeld hangt af van de uitgebreidheid van de reactie. Hoe sneller de reactie optreedt, des te ernstiger is het beloop. Vlotte herkenning en snelle adequate behandeling zijn daarom essentieel.

Behandel anafylaxie direct met adrenaline intramusculair, bij voorkeur middels een adrenaline auto-injector (AAI), toegediend anterolateraal in het bovenbeen.

In 2021 is de FMS Richtlijn Anafylaxie bij Kinderen tot stand gekomen.

**Klinische criteria anafylaxie**

Anafylaxie is een klinische diagnose, waarbij acuut ontstane klachten van de luchtwegen en circulatie het meest levensbedreigend zijn. Deze kunnen in meer of mindere mate gepaard gaan met cutane of gastro-intestinale symptomen. Cutane symptomen (urticaria en/of angio-oedeem) zijn vaak aanwezig, maar afwezigheid hiervan sluit een anafylaxie zeker niet uit.

Bij kinderen staan zowel respiratoire, cutane

als gastro-intestinale symptomen vaak op de voorgrond. Circulatoire problemen worden bij kinderen minder vaak gezien maar kunnen wel degelijk optreden. Gedragsveranderingen (hongerig, stiller, huilen) kunnen vooral bij jonge kinderen onderdeel uitmaken van de reactie. Bij zuigelingen kan de diagnose soms moeilijk zijn, doordat ze subjectieve klachten niet goed kunnen aangeven. Hierdoor kunnen symptomen soms niet of pas laat herkend worden.

Om de diagnose eenduidig te kunnen stellen zijn door de WHO de volgende criteria opgesteld. Men spreekt van anafylaxie als aan één van de 3 criteria is voldaan:

**CRITERIA  
anafylaxie**

1. Acuut ontstaan symptomen van huid en/of mucosa en **één** van de volgende symptomen:
  - Respiratoire klachten
  - Circulatoire klachten
2. Na blootstelling aan een voor de patiënt verdacht allergeen **twee** of meer van de volgende symptomen:
  - Huid-mucosa
  - Respiratoire klachten
  - Circulatoire klachten
  - Persistierende gastro-intestinale klachten
3. Bloeddrukdaling na blootstelling aan een voor de patiënt bekend allergeen
 

Kinderen: lage systolische bloeddruk (voor de leeftijd) of meer dan 30% daling

  - 1-12 mnd: systolische RR < 70
  - 1-10 jr: systolische RR < 70 mmHg + 2x leeftijd mm HG
  - 11-17 jr: systolische RR < 90 mm Hg.

## Symptomen van anafylaxie:

Tabel 15.1 toont een overzicht van de symptomen van anafylaxie.

### Gradering van anafylaxie

Om classificatie van de symptomen en de ernst van een reactie te beschrijven kan de zogenaamde Sampson classificatie worden gebruikt, weergegeven in Tabel 15.2. Graad 1 en 2 reacties zijn mild en graad 3, 4 en 5 zijn ernstige reacties die voldoen aan de criteria voor anafylaxie

## Oorzaken van anafylaxie op de kinderleeftijd in Nederland

1. **Voedingsmiddelen** zijn op de kinderleeftijd de meest voorkomende oorzaak van anafylaxie (m.n. pinda, noten, vis, kippenei, koemelk, granen, pitten en zaden)
2. **Geneesmiddelen** als oorzaak voor anafylaxie (o.a. NSAID's, antibiotica, anaesthetica) komt vaker voor bij volwassenen dan bij kinderen. Peroperatieve reacties worden vaak veroorzaakt door spierverslappers, antibiotica, chloorhexidine, NSAID's (metamizol) of latex. Ook contrastvloeistoffen, bloedproducten, immuunglobulinen, vaccins, biologicals en immuuntherapie kunnen anafylaxie

veroorzaken.

3. **Natuurrubberlatex**; eiwitten van het natuurlatexsap kunnen aanleiding geven tot een allergische reactie bij contact met de slijmvliezen (operaties, tandarts); deze allergie wordt vooral gezien bij mensen die regelmatig in aanraking zijn geweest met latexproducten, zoals kinderen die op jonge leeftijd vaak zijn geopereerd (aan bijv. spina bifida) en werkers in de gezondheidszorg. Sinds de toepassing van latexvrije operatieruimtes komen peroperatieve reacties op latex steeds minder vaak voor.
4. **Insectensteken** (wesp, bij); ook deze worden vaker bij volwassenen gezien dan bij kinderen.

Meer zeldzame oorzaken van anafylaxie zijn:

5. **Mastocytose**: bij deze zeldzame ziekte is er een teveel aan mestcellen die grote hoeveelheden histamine kunnen vrijmaken. Zie hoofdstuk 17 Mastocytose.
6. **Inspanning**: een stijging van de lichaamstemperatuur (bij zware inspanning, koorts) kan in zeldzame gevallen anafylactische klachten veroorzaken. Soms is deze vorm van anafylaxie een uiting van een bijkomende voedselallergie.

Tabel 15.1: Symptomen van anafylaxie

---

• <b>Huid-mucosa</b>	: erytheem, flushing, jeuk, urticaria, angio-oedeem
• <b>KNO-gebied</b>	: rhinoconjunctivitis, zwelling van de tong/gehemelte,
• <b>Respiratoir</b>	: glottis- of larynxoedeem, heesheid, hoesten, dyspnoe, piepen, stridor
• <b>Gastro-intestinaal</b>	: misselijkheid, braken, buikpijn, diarree
• <b>Circulatoir</b>	: ritmestoornis, syncope, bradycardie, hypotensie, shock
• <b>Neurologisch</b>	: duizeligheid, flauwvallen, epilepsie, incontinentie.

---

N.B. 1. Bij jonge kinderen ziet men vaak minder duidelijke symptomen zoals algehele malaise, bleekheid, hongerig/afwezig zijn, vaak zonder verdere objectieve verschijnselen.

N.B. 2. Bij oudere kinderen en volwassenen: "naderend onheilsgevoel", jeuk handpalmen en voetzolen, metaalsmaak.

---

Tabel 15.2: Gradering van anafylaxie volgens Sampson (2003)

Graad	Huid/mucosa	G-E	Respiratoir	Circulatoir	Neurologisch	Behandeling
1	<b>Lokaal:</b> jeuk, flushing, urticaria, angio-oedeem	Orale jeuk of prikkeling, buikpijn	-	-	-	Oraal anti-histaminicum
2	<b>Gegeneraliseerd:</b> jeuk, flushing, urticaria, angio-oedeem	Misselijkheid, eenmalig braken	Niezen, milde neusverstopping	-	-	Oraal anti-histaminicum Bij meerdere symptomen en/of snelle progressie overweeg adrenaline i.m.
3		>1x Braken, persisterende buikpijn	Rhinorrhoe, jeuk of gevoel zwelling in keel	Tachycardie	Angst, vermindering van activiteit	Bij meerdere symptomen en/of snelle progressie overweeg adrenaline i.m.
4		Diarree	Slikklachten, heesheid, blafhoest, stridor dyspnoe, piepen, cyanose	Milde hypotensie (<15 mmHg) ritmestoornis	Onheilspellend gevoel	Adrenaline i.m
5		Onhoudbare diarree, urine-incontinentie	Status asthmaticus, ademstilstand	Forse bradycardie hypotensie hartstilstand	Bewustzijnsverlies	Adrenaline i.m

Niet alle symptomen hoeven tegelijk aanwezig te zijn.  
Het symptoom van de meest aangedane tractus bepaalt de ernst van de reactie.

**Legenda:**

= overweeg adrenaline       = absolute indicatie voor het geven van adrenaline

- 7. **Koude:** daling van de lichaamstemperatuur (koud drinken, zwemmen in koud water, airconditioning) kan in zeldzame gevallen eveneens anafylaxie veroorzaken.
- 8. **Idiopathisch:** zonder aanwijsbare oorzaak; hiervan is sprake als alle andere oorzaken van

anafylaxie, ook na uitgebreide vragenlijsten en aanvullend onderzoek, uitgesloten zijn. Deze idiopathische anafylaxie komt vaker voor bij volwassenen dan bij kinderen; de geschatte prevalentie van idiopathische anafylaxie is ongeveer 0,3% (in de totale populatie). De diagnose idiopathische anafylaxie mag echter

pas worden gesteld na uitvoerig onderzoek door een expert op het gebied van allergie.

## Cofactoren

In sommige gevallen kan door tussenkomst van bepaalde risicofactoren een persoon anafylactisch reageren op een allergeen waarvoor deze zonder risicofactoren tolerant is of slechts een milde reactie heeft. Deze zogenaamde cofactoren kunnen dus het risico op een allergische reactie vergroten, de reactiedrempel voor een bepaald allergeen verlagen of de ernst ervan verergeren. Voorbeelden van dergelijke factoren zijn inspanning, infectie, koorts, medicatie (o.a. NSAID's, beta-blokkers, ACE-remmers, antacida, statines), menstruatie, alcohol en stress.

### *Risicofactoren voor ernstig beloop*

Astma, vooral als deze ernstig of ongecontroleerd is, is een van de belangrijkste risicofactoren voor fataal verlopende anafylaxie. Tieners en jongvolwassenen met astma vormen de grootste risicogroep. Ook het soort allergeen kan een rol spelen bij de ernst van de reactie. Pinda's en noten zijn berucht, maar koemelk en zeevruchten zijn in sommige landen ook geassocieerd met ernstiger verlopende reacties. Overige risicofactoren zijn bij kinderen zeldzaam, hierbij gaat het om systemische mastocytose, insectensteken (soms in combinatie met mastocytose), mestcelaandoeningen en cardiovasculaire aandoeningen.

## Pathofysiologie

In de pathogenese van anafylaxie staat de mestcel centraal. Meest voorkomend is de IgE-gemedieerde reactie waarbij blootstelling aan allergeen via cross-linking van IgE aan de 'high affinity' IgE-receptoren (FcεRI) op mestcellen en basofielen zorgt voor activatie van deze cellen.

Er bestaan echter ook IgE-onafhankelijke mechanismen. Dit kunnen andere immunologische, niet IgE-gemedieerde reacties zijn die leiden tot activatie van mestcellen en/of basofielen. Ook kan er directe mestcelactivatie optreden door bijvoorbeeld fysische prikkels zoals inspanning

of koude.

Onafhankelijk van het mechanisme leidt contact met het allergeen tot het massaal degranuleren van mestcellen en basofiele granulocyten. Hierdoor komt een cascade van krachtige mediators vrij, zoals histamine, proteasen (tryptase), mestcel carboxypeptidase (CPA3), chymase, platelet-activation factor (PAF), prostaglandines (PGD2), leukotriënen (LTC4), cytokines en chemokines.

Histamine is een krachtige stof die kan leiden tot vaatverwijding, een verhoogde slijmproductie, luchtwegvernauwing door spieraanspanning, jeuk en een versnelde hartwerking. Verschillende onderzoeken in diermodellen en bij mensen ondersteunen de essentiële rol van platelet-activating factor (PAF) tijdens een ernstige anafylaxie.

## Diagnose

Pijler van de diagnostiek is een gedegen anamnese, op grond waarvan in 2e instantie gericht naar specifiek IgE kan worden gezocht.

Anafylaxie is grotendeels een mestcelgemedieerde reactie. Dat betekent dat tryptase een parameter kan zijn in de acute fase van een anafylaxie, ter differentiatie van een eventuele andere oorzaak van de klachten. Echter, een normaal tryptase sluit een anafylaxie zeker niet uit.

Het tryptase stijgt in het eerste uur van een anafylaxie en blijft waarschijnlijk gedurende 12 uur lang verhoogd maar daalt wel langzaam. Optimale afnamemoment is dus tussen 30 en 120 minuten na aanvang van de klachten, te herhalen (6 en) 12 uur later. Het is niet zinvol om tryptase standaard te meten bij elke anafylactische reactie maar tryptase kan bij een twijfelachtige reactie een toegevoegde waarde hebben (of bij mastocytose)

## Behandeling van anafylaxie in de acute fase (SEH, klinisch)

Snel handelen is essentieel bij de opvang van een patiënt met een ernstige anafylaxie. Adrenaline is het middel van eerste keus en moet zonder

Tabel 15.3: Behandelingschema anafylaxie

### Behandeling

1. Beoordeel de patiënt volgens de ABCDE-methode.
2. Roep hulp en indien mogelijk: verwijder allergeen.
3. Geef **adrenaline i.m.** (plaats in bovenbeen), **NIET I.V.**
  - Dosis: 0,01mg/kg, max 0,5 mg.
  - Zuigelingengewicht <7,5 kg: gebruik de adrenaline 0,1mg/ml-ampul (1/10.000)
  - Bij gebruik AAI: houd 5-10 **seconden** in het bovenbeen.
  - Gewicht <25 kg (of leeftijd <6jr\*) AAI jr (0,15 mg)
  - Gewicht ≥25 kg (of leeftijd ≥6 jr\*) AAI (0,30 mg)\*\*
4. Geef O<sub>2</sub> en sluit monitor aan.

### Evalueer elke 5 minuten

#### A. Indien opgeknapt

- Evalueer à 5 min
- Bij verslechtering: zie B
- Observeer 4 uur

#### B. Indien niet opgeknapt

- **Herhaal adrenaline i.m. na 5-10 minuten**
- Plaats een infuus
- Evalueer à 5 min

Overweeg medicatie naast adrenaline i.m.:

- Stridor: verneveling adrenaline (5 mg)
- Piepen: verneveling Salbutamol (<5 jaar:2,5 mg; ≥5 jaar: 5 mg)
- Hypotensie: vulling NaCl 0,9% of Ringerlactaat (20 ml/kg), eventueel herhalen; bij onvoldoende effect overweeg adrenaline continu i.v. (0,1 µg/kg/min, eventueel ophogen tot max 1.0 µg/kg/min)
- Laagdrempelig overleg met (kinder)intensivist/anesthesioloog
- Opname gedurende minimaal 4 uur

Overweeg orale antihistaminica bij cutane symptomen.

Overweeg steroïden oraal i.v. of i.m. bij hoge luchtwegobstructie (stridor), slecht gecontroleerd en/of ernstig astma, forse respiratoire klachten ten tijde van anafylaxie, hypotensie of bij bifasische reactie in de voorgeschiedenis.

\* Indien gewicht onbekend

\*\* Bij obesitas of bij personen die bij eerdere reacties meerdere giften adrenaline nodig hadden: overweeg AAI 0,5 mg.

AAI = adrenaline-auto-injector; i.m. = intramuscular; i.v. = intraveneus

vertraging, intramusculair, in de anterolaterale zijde van het bovenbeen, worden toegediend.

### Adrenaline

Er zijn geen gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studies naar de effectiviteit van adrenaline toediening bij anafylaxie. Evidence is tot op heden gebaseerd op farmacologische studies, case reports and consensus van experts gepubliceerd in diverse internationale richtlijnen.

Een belangrijke factor bij anafylaxie met een fatale afloop is het te laat of niet toedienen van adrenaline. Het tijdig toedienen van adrenaline staat centraal in de behandeling van anafylaxie.

Adrenaline zorgt voor een afname van het vrijkomen van ontstekingsmediatoren wat een direct effect kan hebben op vermindering van de ernst van de reactie.

Adrenaline heeft verder een effect op  $\beta$ -2,  $\beta$ -1 en  $\alpha$ -1 receptoren. Stimulatie van de  $\beta$ -2 receptoren resulteert in bronchodilatatie en afname van het vrijkomen van mestcelmediatoren. Stimulatie van de  $\beta$ -1 receptoren verbetert de contractiliteit van het hart, verhoogt de hartfrequentie en hiermee de cardiac output. Via de  $\alpha$ -1 receptoren treedt vasoconstrictie op waardoor de vaatweerstand toeneemt (herstel hypotensie) en het mucosaal oedeem vermindert.

Er zijn geen contra-indicaties voor toedienen van adrenaline bij anafylaxie.

### Antihistaminica

Er is geen bewijs dat behandeling van anafylaxie met antihistaminica effect heeft op respiratoire, circulatoire of gastrointestinale klachten, dan wel op het vrijkomen van mestcelmediatoren.

Toediening van antihistaminica ten tijde van anafylaxie kan overwogen worden indien cutane symptomen (angio-oedeem en/of urticaria) onderdeel zijn van de reactie en dan nog pas NA toediening van adrenaline i.m. Hierbij gaat, vanwege de bijwerkingen van 1<sup>e</sup> generatie antihistaminica (sufheid, hypotensie), de voorkeur

uit naar 2<sup>e</sup> generatie antihistaminica. De meeste zijn echter pas geregistreerd voor kinderen vanaf het 1<sup>e</sup> levensjaar. Er zijn enkele studies gedaan naar effecten van antihistaminica vanaf de leeftijd van 6 maanden.

In de richtlijn staat een doseringstabel met de in Nederland meest gebruikte antihistaminica.

### Corticosteroiden

Twee Cochrane-studies vonden geen bewijs voor het gebruik van corticosteroiden bij anafylaxie.

Volgens de huidige richtlijn kunnen corticosteroiden (bv dexamethason) in bepaalde situaties worden overwogen als vervolginginterventie nadat adrenaline intramusculair is toegediend:

- Hoge luchtwegobstructie (stridor).
- Slecht gecontroleerd en/of ernstig astma.
- Ernstige respiratoire symptomen ten tijde van de anafylaxie.
- Ernstige anafylaxie bijvoorbeeld met hypotensie of waarbij meerdere malen adrenaline moet worden toegediend.
- Anafylaxie met bifasisch beloop in de voorgeschiedenis.

In de richtlijn staat een doseringstabel met de meest gebruikte steroïden.

### Na de acute fase

Indien vlot herstel na toediening van 1 gift adrenaline intramusculair is het advies om het kind minimaal 4 uur (vanaf toediening AAI) op de SEH of op het observatorium van de afdeling te observeren. In sommige situaties kan een opname (24 uur) geïndiceerd zijn:

- Toediening van > 1 gift adrenaline im
- Bij hypotensie (waarvoor vaatvulling)
- Bij ernstig astma of reactie met forse astma component
- Een bifasische reactie in de voorgeschiedenis



### Checklist voor ontslag

- Controle afspraak kinderarts / kinderarts-allergoloog op korte termijn
- **Follow-up moet ALTIJD plaatsvinden!**
- Recept adrenaline auto-injector en antihistaminicum
- Instructie wat te doen bij allergische reactie (zie Tabel 15.4)
- Instructie adrenaline auto-injector
- Noodplan meegeven

### Beleid op de lange termijn

Dit beleid is uiteraard ten eerste gericht op het voorkomen van een nieuwe allergische reactie; het is van groot belang om de oorzaak van de anafylaxie op te sporen. Hierbij speelt 'het verhaal' van de ouders en/of kind een belangrijke rol. Vooral de voedingsanamnese geeft vaak aanwijzingen in welke richting men moet zoeken. Mocht dit niet zo duidelijk zijn, dan kan een gespecialiseerde diëtist behulpzaam zijn. Als aanvullende diagnostiek kunnen vervolgens, via huidtesten of bloedonderzoek, specifiek IgE tegen een verdacht voedingsmiddel worden vastgesteld. Bij twijfel kan een voedselprovocatie noodzakelijk zijn om het bewuste allergeen te vinden. In het geval van een insectensteek is het belangrijk om het juiste insect te identificeren en patiënt op indicatie te behandelen met subcutane immunotherapie.

Als de oorzaak gevonden is, is het vermijden van contact met dit allergeen het belangrijkste advies. In het geval van een voedselallergie kan strikte vermijding lastig zijn, waarbij zorgvuldige instructie door een diëtist onmisbaar is.

Goede informatie en voorlichting aan ouders, kinderen en hun directe omgeving zijn essentieel zodat ook de directe leefomgeving van het allergische kind een goede preventie en eventueel medisch ingrijpen kan waarborgen. Eventueel kan een medic alert (SOS)-ketting worden gedragen.

### Noodset

Alle kinderen die een ernstige anafylactische reactie hebben doorgemaakt en het risico lopen op het ontwikkelen van een nieuwe allergische reactie, moeten een adrenaline auto-injector bij zich dragen.

Anno 2023 zijn er in Nederland drie soorten adrenaline auto-injectoren beschikbaar, te weten de Epipen® en de Jext®, en de Emerade® allen in de juniorversie (tot 25 kg) en de volwassen versie (vanaf 25 kg).

### Patiëntenvereniging / internetinformatie

Het Nederlands Anafylaxie Netwerk is een

**Tabel 15.4: Instructie aan ouders**

Reactie	Instructie
<b>Bij milde reactie</b> (alleen jeuk, roodheid)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Geef antihistaminicum, observeer zorgvuldig</li></ul>
<b>Bij twijfel, of snelle uitbreiding, of snelle klachten</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Auto-injector gebruiken</li><li>• Daarna 112 bellen</li></ul>
<b>Overige</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Auto-injector altijd bij het kind (ipv pennen op diverse locaties)</li><li>• Omgeving instrueren met trainerpen</li><li>• Let op verloopdatum (na de vervaldatum is adrenaline niet meer werkzaam)</li><li>• Verlopen pen niet terugbrengen naar apotheek, maar leegspuiten als oefening in bv aardappel, liefst kind zelf laten oefenen</li></ul>

organisatie voor iedereen die te maken krijgt met anafylaxie. De stichting organiseert lotgenotenbijeenkomsten, geeft voorlichting en organiseert trainingen, bijvoorbeeld op scholen en kinderdagverblijven.

Inlichtingen via : [www.anafylaxis.nl](http://www.anafylaxis.nl) of [www.schoolenallergie.nl](http://www.schoolenallergie.nl)

## Referenties

Cardona et al. World Allergy Organization Journal (2020) 13:100472.

EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update), Muraro et al. Allergy 2022;77:357–77.

POSITION PAPER World Allergy Organization Anaphylaxis Guidance 2020.

Richtlijn “Anafylaxie bij Kinderen”, federatie Medische Specialisten 2021.

# 16

## Insectenallergie

Hanneke Oude Elberink en Inger Bocca

### Inleiding

Er zijn meer dan 6 miljoen soorten insecten, van de meeste hebben mensen totaal geen lichamelijke last. Slechts enkele insecten zoeken mensen op en kunnen bijten of steken. De stekende insecten, vooral wespen, zijn meestal de oorzaak van allergische reacties.

De **prevalentie** van systemische allergische reacties in de bevolking varieert tussen de 0,4% en 3,3%. Ofschoon kinderen gemiddeld vaker worden gestoken dan volwassenen, is het risico op een allergische reactie bij kinderen lager. Er zijn geen specifieke kenmerken die kunnen voorspellen welke kinderen een verhoogd risico lopen, behalve dat het risico bij een atopisch kind iets hoger is. De kans op het ontwikkelen van een allergie is groter naarmate het tijdsinterval tussen twee steken korter is en naarmate men vaker gestoken wordt. Naarmate men nog vaker wordt gestoken, neemt het risico echter weer af. Zo zien we dat bij imkers het risico juist hoger is als het aantal steken minder is dan 10 per jaar, en hoe vaker ze worden gestoken, hoe kleiner de kans dat ze allergisch worden. De kans op overlijden bij kinderen is heel klein. Tot nu toe is dit niet beschreven in Nederland. Naar schatting overlijden per jaar rond de 5 volwassenen aan de gevolgen van een allergie voor bijen en/of wespen.

### Insecten

De meeste reacties op insecten worden veroorzaakt door bijtende insecten zoals muggen en dazen. Het gaat dan vrijwel altijd om plaatselijke reacties (zie "Lokale klachten"). Reacties op stekende (angeldragende) insecten zoals bijen en wespen komen veel minder voor, maar kunnen wel heel ernstig zijn.

### Bijtende insecten

Muggen en dazen behoren tot de orde Tweevleugeligen (Diptera) en hebben geen angel. Alleen de vrouwtjes bijten op zoek naar humaan bloed dat nodig is voor de aanmaak van de eitjes. Om het opzuigen van het bloed te vergemakkelijken spuiten ze wat speeksel in de huid om de bloedstolling te remmen. Het speeksel veroorzaakt de reactie in de huid. Muggenbeten worden in Nederland en België bijna altijd veroorzaakt door de gewone steekmug, *Culex pipiens*. Hij leeft meestal niet langer dan twee weken en wordt actief bij warm, vochtig weer. Hij houdt van warme, vochtige, schaduwrijke tot donkere plaatsen, bijv. slaapkamers. Overgevoeligheidsreacties door dazen worden bijna altijd veroorzaakt door de meest voorkomende daas in Nederland, de Regendaas, *Haematopota pluvialis*. Dazen worden ook wel brems, steek- of paardenvlieg genoemd of blinde daas. Ze lijken veel op huisvliegen, maar zijn groter. De Regendaas wordt 8-12 mm groot, met stevige, opvallende monddelen. Ze komen vooral voor op iets vochtige plaatsen die naast zon ook wat schaduw bieden, zoals bosranden. Dazen moeten niet verward worden met horzels, dit zijn namelijk grote vliegen uit de familie *Oestridae*. Horzels kunnen niet bijten, de larven parasiteren in levende dieren, die van de dazen leven bij wateroppervlaktes. Bijtende insecten veroorzaken uitermate zelden systemische allergische reacties.

Anafylactische reacties op bijtende insecten zijn heel erg zeldzaam. Vaak is er dan sprake van een onderliggende mastocytose.

Tot slot mieren: deze bijten niet, maar steken. Mieren zijn sociaal levende insecten die tot de orde *Hymenoptera* behoren (zie stekende insecten). Ze behoren tot de familie *Formicidae* en zijn verwant aan wespen en bijen. Vooral in Noord Amerika en Australië komen allergische

reacties op mieren voor. Van de mieren die in Nederland leven zijn geen allergische reacties beschreven. De Nederlandse rode mier (*Myrmica rubra*) is niet verwant aan de *Solenopsis Invicta* die veel in Noord-Amerika voorkomt en waarvan anafylaxie is beschreven. Daarnaast zijn er ook verschillen in de kleur van de mieren, *Myrmica rubra* heeft een roodachtige kleur terwijl *Solenopsis invicta* meer oranjeachtig rood kleur heeft. Er is weinig informatie beschikbaar over allergische reacties op *Myrmica rubra* mieren, en geen geval van anafylaxie bekend. Er zijn wel gevallen van mensen die een allergische reactie hebben op de stekende gifstoffen van *Myrmica rubra* mieren, maar deze reacties zijn meestal van tijdelijke aard en veroorzaken geen langdurige gezondheidsproblemen

### Stekende insecten

Systemische allergische reacties door insecten worden meestal veroorzaakt door insecten met een angel, de Aculeaten, die behoren tot een groep families met twee paar dunne, doorzichtige vleugels: de Vlies-vleugeligen of Hymenoptera. Tot de Hymenoptera horen de families van de Bijen en de Hommels (de Apidae), en de (Plooivleugel) wespen (de Vespidae).

De familie van de Vespidae wordt verder onderverdeeld in ondermeer de Vespinae, papierwespen, en de Polistinae of Veldwespen (die vooral rond de Middellandse zee voorkomt). De Vespinae danken hun naam aan het materiaal waaruit het nest bestaat, een soort papier dat ze zelf uit fijn gekauwd hout maken. De Vespinae zijn verantwoordelijk voor het overgrote deel van de allergische reacties op insectensteken, en dan met name de limonadewespen (*Vespula*, ook wel kortkopwespen genoemd); de bekendste zijn de *V. vulgaris* en de *V. germanica*. De andere twee belangrijke geslachten die hiertoe behoren zijn de Hoornaar, *Vespa*, en het geslacht *Dolichovespula*. Allergologisch gezien vormen de Vespinae één geheel en kunnen allergische reacties met hetzelfde gif behandeld worden bij immunotherapie. Reacties op Polistinae dienen met Polistes gif behandeld te worden. Het gif van Polistes is in Nederland niet beschikbaar voor behandeling van allergische reacties middels

immunotherapie.

De sociaal levende bijen, hommels en wespen kunnen grote kolonies vormen. Bijna alle individuen in de kolonie zijn onvolgroeide vrouwtjes, de steriele werksters, waarbij de eierlegbuis (ovipositor) veranderd is in een angel. Daarom kunnen alleen werksters van de sociaal levende bijen, hommels en wespen steken. De angel van de bij heeft weerhaakjes, waardoor hij na een steek in de huid achterblijft en de bij sterft. De angel van de wesp is veel gladder en blijft niet zo gauw achter. Wespen kunnen vaak meer dan één keer steken. De nesten van wespen hebben eind augustus, begin september de maximale omvang bereikt, dan zijn ook de jonge koninginnen geboren. De werksters hebben dan geen taak meer en trekken de wijde wereld in. Volwassen wespen lusten alleen zoetheid, ze gaan dan ook op zoek naar alle mogelijke suikerbronnen zoals nectar en honingdauw, maar ook fruit, limonade en ijs. De wespen laten zich niet makkelijk hun eten ontnemen: de meeste wespenteken gebeuren dan ook in de periode van augustus tot begin oktober.

*Vespula vulgaris*, ook wel bekend als de gemeenschappelijke wesp, is een soort wesp die voorkomt in veel delen van de wereld. Het is oorspronkelijk afkomstig uit Europa en Azië, maar is nu wereldwijd verspreid door menselijke activiteiten, waaronder commerciële landbouw en transport.

*Vespula vulgaris* komt voor in veel landen in Europa, Noord-Amerika, Oceanië en Azië. In Europa komt deze wesp voor in bijna alle landen en zelfs een aantal eilanden. In Noord-Amerika komt deze voor in Canada, Mexico en de Verenigde Staten. In Oceanië, komt deze voor in Australië, Nieuw-Zeeland en een aantal eilanden in de Stille Oceaan. In Azië komt deze voor in Japan, China en Rusland.

Er zijn echter ook landen waar *Vespula vulgaris* niet voorkomt, zoals Zuid-Amerika, Afrika, en delen van Azië.

## Pathofysiologie

### Lokale klachten

Eigenlijk heeft bijna iedereen wel een beetje last van jeuk, roodheid en zwelling na een beet of steek van een insect. De zwelling kan bij een deel van de mensen echter ook redelijk tot soms zeer groot worden, en bijvoorbeeld de hele periorbitale regio of een arm beslaan (dan ook wel “Large local” genoemd).

De lokale zwelling wordt gekenmerkt door een zwelling die toeneemt in de loop van de dag en haar hoogtepunt bereikt na ongeveer 24 uur. De zwelling kan meer dan een week aanhouden. Bij een steek in een vinger kan bijvoorbeeld de hele arm dusdanig opzetten dat deze niet meer gebruikt kan worden. Door de forse ontstekingsreactie kunnen ook algemene klachten ontstaan zoals een lichte temperatuursstijging, misselijkheid en algehele malaise. Het gaat hier echter niet om een systeemreactie met graad II verschijnselen (zie Tabel 16.1). Het mechanisme van Large locals is onbekend, maar men denkt dat ze IgE-gemedieerd zijn. Dit is gebaseerd op de bevindingen dat bij patiënten met Large local reacties vaak (hoge titers van) specifiek IgE aantoonbaar zijn, en dat eosinofielen (die vaak worden gevonden bij de late fase van een IgE gemedieerde reactie) ook aangetoond zijn in huidbiopten van patiënten met Large locals na insectensteken.

Zeker bij kinderen komen deze zwellingen, vooral aan het begin van de zomer als de muggen weer

beginnen te bijten, vaak voor. Deze “Large local” reacties door muggen worden ook wel het Skeeter syndroom genoemd, en worden gekenmerkt door een typisch beloop in 5 fases. Kinderen die nog nooit zijn gestoken krijgen geen reactie. Worden ze vervolgens gebeten dan ontstaat een vertraagde lokale huidreactie. Na meerdere beten ontstaan er kwaddels. Bij verdere expositie verdwijnt dan de vertraagde reactie maar blijven de kwaddels die bij verdere expositie uiteindelijk dan ook verdwijnen.

### Systemische klachten

Er is sprake van een systemische reactie als er klachten op afstand van de steek ontstaan. Het gaat om een IgE gemedieerde reactie, waarbij door crosslinking van de IgE antilichamen op de mestcel acuut na het binden van het allergeen een forse release van mediators, o.a. histamine, optreedt.

### Anamnese

Bij een verwijzing vanwege verdenking insectenallergie is de anamnese een belangrijk diagnostisch instrument (zie Tabel 16.2). De belangrijkste vraag die beantwoord moet worden is of er bij een volgende steek kans is op een levensbedreigende reactie. Dit betekent dat de anamnese in de eerste plaats gericht is om een onderscheid te maken tussen een “Large local” en een systeemreactie. Het is belangrijk de plaats van de insectensteek goed in oenschouw te nemen. Als een kind wordt gestoken in de hand

Tabel 16.1: Symptomatie van systeemreacties na een insectensteek

Classificatie volgens Müller	
<b>Graad I</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Huidklachten zoals jeuk, gegeneraliseerde urticaria en/of erytheem en/of gegeneraliseerd angio-oedeem tot aan de lippen</li></ul>
<b>Graad II</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Graad I met oedeem van lippen e/o tong, misselijkheid, braken, licht in het hoofd, niet-uitstralend drukkend gevoel op de borst, buikpijn, diarree</li></ul>
<b>Graad III</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Graad I of II met stridor, dysfagie, heesheid, onduidelijke spraak, dyspneu</li></ul>
<b>Graad IV</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Cyanose, hypotensie, collaps, incontinentie, bewusteloosheid, ernstige hartritme stoornissen, al dan niet met graad I, II of III klachten</li></ul>

## Tabel 16.2: Overzicht vragen anamnese

---

- Op welke plek op het lichaam is gestoken?
  - Na hoeveel tijd ontstonden er klachten?
  - Wat waren de klachten?
  - Heeft men het insect gezien?
  - Waar was het kind toen het werd gestoken?
  - Wanneer was de (laatste) steek? Wanneer was de meest uitgesproken reactie?
  - Zijn er eerdere steken geweest?
- 

en er ontstaat een dik oog is er sprake van een systeemreactie. Maar als ditzelfde kind is gestoken op de wang is het meest waarschijnlijk dat dit dikke oog een 'large local' is. De klachten zijn hetzelfde, de behandeling en preventieve adviezen zijn anders. Zodra er sprake is van klachten op afstand van de steek is er sprake van een systeemreactie.

Ook het tijdstip van ontstaan kan behulpzaam zijn in het maken van dit onderscheid. Bij een "Large local" ontstaan de klachten meestal in de loop van de dag. Bij een IgE gemedieerde reactie ontstaan de klachten meestal binnen 20 minuten na de steek, en vrijwel altijd binnen het eerste uur. Allergische reacties kunnen ook later ontstaan, soms zelfs pas na dagen, maar dit is uitermate zeldzaam.

Is er sprake van een systeemreactie dan dient vervolgens onderscheid gemaakt te worden tussen een dermale en meer dan dermale reactie, omdat kinderen met een reactie beperkt tot de huid geen verhoogd risico hebben op een meer ernstiger beloop bij een volgende steek

### *Wat waren de klachten?*

Er is sprake van een systemische reactie als er klachten op afstand van de steek ontstaan. Systemische klachten zijn ondermeer gegeneraliseerde urticaria, erytheem, pruritis en angio-oedeem. Als de klachten zich hiertoe beperken kunnen de meeste (ouders van) kinderen gerustgesteld worden (zie prognose). Naast klachten van de huid kan er glottis

danwel larynxoedeem ontstaan, variërend van mild tot ernstig, zoals heesheid, slikklachten tot verstikkingsverschijnselen. Verder kunnen klachten ontstaan als misselijkheid, braken, darmkrampen en spontaan defecatie en/of urine verlies, astmatische klachten, hartritme stoornissen en circulatoire klachten.

Door welk insect is de patiënt gestoken?

Voor de juiste keuze van het gif bij het starten van immunotherapie is identificatie van het juiste insect belangrijk. Informatie over de plek en omstandigheden waar iemand zich bevond toen de steek plaatsvond kan hierbij behulpzaam zijn bv (bij een zwembad, bij een imker?) (zie Tabel 16.3).

### *Door welk insect is de patiënt gestoken?*

Voor de juiste keuze van het gif bij het starten van immunotherapie is identificatie van het juiste insect belangrijk. Informatie over de plek en omstandigheden waar iemand zich bevond toen de steek plaatsvond kan hierbij behulpzaam zijn bv (bij een zwembad, bij een imker?) (zie Tabel 16.3)

### *Lichamelijk onderzoek*

Na behandeling van de acute klachten is het belangrijk dat "signs and symptoms" van de acute reactie zo goed mogelijk in kaart worden gebracht. Het komt voor dat een reactie wordt aangezien voor een heftige allergische reactie en ook als zodanig behandeld wordt, terwijl achteraf gezien na beschouwing van de klachten, geconcludeerd



Tabel 16.3: Identificatie van het insect

Insect	Waar komt het voor?
<b>Wesp (<i>V. vulgaris</i>, <i>V. germanica</i>)</b> (geel en zwart gestreept, wespentaille, weinig behaard)	Zoekt mensen op, op zoek naar suiker en eiwitten. Terrasjes, tijdens buiten eten, bij prullenbakken, op de markt. Vooral in maanden augustus en september.
<b>Bij (<i>Apis mellifera</i>)</b> (bruin met zwart gestreept, veel beharing, nauwelijks taille)	In de buurt van imkers, bij bloemen
<b>Hommel (<i>Bombus terrestris</i>)</b> (vrij rond van vorm, sterk behaard, oranje/zwart)	Op allerlei bloemen, in klaver, in kassen van paprika- en tomaten kwekers
<b>Veldwesp (<i>Polistes</i>)</b> (lijkt sterk op gewone wesp, maar uitgesproken knik in taille)	Komt weinig voor in Nederland. Vooral rond de Middellandse zee (denk aan steken tijdens vakantie). Zie verder gewone wesp

moet worden dat het waarschijnlijk toch geen allergische reactie is geweest, maar bijvoorbeeld een paniek aanval, hyperventilatie of een vocal cord dysfunctie. In de paniek van het moment is dit verklaarbaar, maar daarom is het goed de klachten goed vast te leggen zodat de arts waarnaar patiënt wordt verwezen zo goed mogelijk documentatie over de klachten heeft. Het verwerpen van de diagnose anafylaxie is namelijk niet eenvoudig. Daarnaast is het op deze manier eenvoudiger de ernst van de reactie te definiëren met het oog op de duur van de eventuele immunotherapie.

- Huid: bleek, erytheem (lokaal, gegeneraliseerd, confluërend?) urticaria, oedeem (beschrijf locaties: rondom steek of ook op afstand van steek).
- Luchtwegen: inspiratoire stridor? expiratoir piepen? Heesheid?
- Maag-darmklachten: klaagde het kind over misselijkheid en/of buikkrampen, heeft het overgegeven, was er sprake van incontinentie van feces en/of urine?
- Vitale functies: pols, tensie, EMV score
- Verder dient tijdstip van steek genoteerd te worden, evenals tijdstip van ontstaan klachten, of patiënt insect heeft gezien, en de exacte behandeling

Met het oog op het verdere beloop is het belangrijk dat bij het vervolconsult de huid wordt geïnspecteerd op urticaria pigmentosa met het oog op mastocytose.

#### Aanvullend onderzoek

##### In de acute situatie

De diagnose anafylaxie lijkt op het oog een relatief eenvoudig te stellen diagnose. Zoals hierboven (zie lichamelijk onderzoek) echter ook al is aangegeven is het onderscheid met bijvoorbeeld een vasovagale reactie lang niet altijd eenvoudig. Daarom wordt aanvullende diagnostiek in de acute situatie ter objectivering van de diagnose sterk aangeraden. Bij een anafylactische reactie komen mestcel mediators vrij zoals tryptase en histamine. Tryptase kan gemeten worden in het serum, en is vaak tot 4 uur na een steek nog verhoogd. Histamine wordt afgebroken tot N-methylhistamine en methylimidazolijnzuur: deze afbraakproducten kunnen bepaald worden in de eerste urine die het kind plast na de behandeling van de allergische reactie (Hoofdstuk 5). Normale waarden van deze mestcel metaboliëten sluiten een allergische reactie niet uit, maar verhoogde waarden zijn zeer suggestief voor een allergische reactie. De bepaling dient dan herhaald te worden

op het moment dat de patiënt geen klachten meer heeft. Als de waardes in een basale meting nog steeds verhoogd zijn dient gedacht te worden aan een onderliggende mastocytose. Dit is echter op kinderleeftijd zeer zeldzaam.

### **Vervolg diagnostiek**

Is er anamnestic sprake van een “**Large local**” dan is aanvullende diagnostiek niet zinvol omdat op grond van het klachtenpatroon de diagnose al duidelijk is. IgE-diagnostiek wordt zelfs afgeraden omdat dit alleen maar verwarring geeft, en het beleid erdoor niet anders wordt.

In het geval van een **stysteemreactie** dient sensibilisatie te worden onderzocht. Het aantonen van specifiek IgE bevestigt de anamnestiche verdenking op een allergische reactie én helpt bij het identificeren van het insect. Dit is essentieel om het goede gif voor de eventuele behandeling met immunotherapie te kunnen vaststellen. Het hebben van specifiek IgE heeft geen voorspellende waarde ten aanzien van het reageren bij een volgende steek. De prevalentie van sensibilisatie in de algemene bevolking varieert namelijk tussen de 15-25%, terwijl slechts 1-3% van de bevolking allergisch reageert op insecten. Het bepalen van specifiek IgE bij iemand die nog nooit een allergische reactie heeft gehad heeft dan ook geen enkele zin.

Het bepalen van specifiek IgE kan in het serum en met huidtesten. Als de steek in Nederland heeft plaatsgevonden is het bepalen van IgE voor wesp en bij (of evt. hommelm) meestal voldoende. Als het kind op vakantie is gestoken kan het veroorzakend insect ook een insect zijn dat niet in Nederland voorkomt (zie Tabel 15.3). Er kan sprake zijn van een dubbele sensibilisatie als gevolg van (geringe) kruisreactiviteit. Deze is echter zelden klinisch relevant. Het is mogelijk om specifiek IgE aan te vragen voor verschillende componenten van het wespen en bijengif (zie nieuwe ontwikkelingen). Huidtesten zijn ook mogelijk. Deze zijn vaak heel behulpzaam bij dubbele sensibilisaties. Bij kinderen worden bij voorkeur geen intracutane (IC) huidtesten verricht. Men dient zich echter te realiseren dat de sensitiviteit van de huidpriktest lager is dan van de IC-huidtest. Als zowel de huidpriktest als het serum specifiek IgE negatief

zijn, zou wel een IC-huidtest overwogen kunnen worden. De concentraties in de priktest zijn 1, 10, 100 en 300 ug, de concentratie van de IC-huidtest zijn 0,0001 tot 1 ug. Tot 0,1 ug is de specificiteit vrijwel 100% uitgaande van een afkapwaarde van een HEIC (Histamine Equivalent Intracutaan) > 0.5. De specificiteit van de concentratie met 1 ug is lager, waardoor er van vals positieve huidtesten sprake kan zijn. Indien dit alles negatief is dient de differentiaal diagnose nog eens goed te worden doorgenomen.

Ook dient aan de mogelijkheid van **mastocytose** als onderliggende aandoening te worden gedacht. Ongeveer 2% van alle volwassen patiënten met een insectenallergie heeft mastocytose. Van alle patiënten met mastocytose heeft ongeveer 50% een insectenallergie. Bij volwassenen met systemische mastocytose is het risico op levensbedreigende systeemreacties na een insectensteek sterk verhoogd. Screening op mastocytose kan met behulp van methylhistamine in de urine of een tryptasebepaling in het bloed (deze zijn constitutioneel verhoogd). Dit dient in ieder geval te gebeuren bij alle patiënten die een graad-IV-systeemreactie na een insectensteek hebben gehad. Bij kinderen is zelden sprake van een systemische mastocytose, meestal hooguit van urticaria pigmentosa. Het is niet bekend of kinderen met urticaria pigmentosa een verhoogd risico hebben op een insectenallergie (zie ook Hoofdstuk 17).

### *Differentiaal diagnose*

#### **Large local**

De differentiaal diagnose van een “Large local” door een insect omvat bacteriële cellulitis. De belangrijkste informatie die nodig is, is het informeren of het kind gebeten of gestoken is door een insect, het tijdstip van de steek en het ontstaan van klachten. Het typische beloop bij een “Large local” is dat het kind gebeten of gestoken is (vaak de vorige dag) en de volgende dag wakker wordt met een forse warme zwelling die jeukt. Bij een bacteriële infectie ontstaan de klachten pas na enkele dagen (ongeveer 5), op een moment dat een “Large local” normaal gesproken alweer aan het minderen is. Vooral na openkrabben van de huid

kan een secundaire infectie ontstaan. Een primaire infectie door een steek is uitermate zeldzaam, maar komt nog het meest voor bij steken van wespen, men veronderstelt dat dit komt doordat deze bij rottend fruit geweest kunnen zijn.

### **Stysteemreactie**

Door de pijn van de steek kunnen patiënten soms zo schrikken dat er algemene reacties ontstaan die sterk lijken op een allergische systeem reactie. Bij het ontbreken van urticaria is het onderscheid met vasovagale collaps, hyperventilatie of vocal cord dysfunctie niet altijd eenvoudig. Het is daarom van belang de aard van de klachten zorgvuldig te documenteren. Zodra er sprake is van urticaria is de diagnose van een allergische systeemreactie relatief eenvoudig te stellen.

## **Behandeling en behandel adviezen**

### *De behandeling van een "Large local"*

De behandeladviezen staan beschreven in Tabel

16.4. De behandeling van de "Large local" is op geleide van de klachten. Er zijn geen studies gedaan wat de beste behandeling is.

Om klachten van een forse 'Large local' bij een volgende insectensteek te voorkomen kan preventief medicatie worden voorgeschreven. Hoe eerder gestart wordt met de behandeling hoe effectiever. Direct na de steek kan men dan starten met een corticosteroidzalf. Bij zeer forse 'large locals' waarbij hele extremiteiten zijn betrokken en/of patiënten veel hinder hebben ondervonden van bijkomende algehele malaise is het advies orale steroïden voor te schrijven. In een gerandomiseerde dubbelblinde placebogecontroleerde trial bij kinderen die gebeten werden door muggen was profylactische behandeling met antihistaminica effectief ter vermindering van de late fase reactie (zwellings) en de jeuk. Een vacuümextractor (bv. Aspivenim) wordt niet geadviseerd omdat de effectiviteit wetenschappelijk nooit is aangetoond.

**Tabel 16.4: Behandeladviezen 'Large local'**

### **Behandeling**

**1. Koude natte kompressen**

**2. NSAID's**

**3. Corticosteroiden:**

- lokaal: corticosteroidzalf
- systemisch: prednisolon 1 mg/kg 1dd (max. 30 mg) ged. 3 dagen (<24 uur na insectensteek starten)

**4. Antihistaminica oraal (bij jeukklachten)**

### **Verdere adviezen**

1. Geruststelling: het risico op een systeemreactie is niet of nauwelijks verhoogd bij een volgende steek.
2. Diagnostiek: is niet zinvol. (Dus geen IgE bepalen of methylhistamine/tryptase inzetten)
3. Geen adrenaline auto-injector. Patiënt hoeft niet verwezen te worden. Overweeg prescriptie lokaal en/of systemisch corticosteroid ter preventie klachten bij een volgende steek
4. Geen immunotherapie (tenzij buitengewoon invaliderende "Large locals", dan dient de indicatie gesteld te worden door een (kinder)allergoloog)

### Behandeling in de acute situatie

De behandeling van anafylaxie staat beschreven in Hoofdstuk 15.

#### Lange termijn beleid: Immunotherapie en/of adrenaline auto-injector?

Bij kinderen ( $\leq 16$  jaar) is het lange termijn beleid iets anders dan volwassenen. Aangezien de overgrote meerderheid van de kinderen slechts heeft gereageerd met een milde dermale reactie, het risico op herhaling van een dergelijke reactie klein is en het risico op een meer ernstige nog veel kleiner, is het advies deze kinderen niet preventief te behandelen. Dit betekent dat noch een adrenaline auto-injector (AAI) noch immunotherapie geïndiceerd is. Dit in tegenstelling tot volwassenen ( $> 16$  jaar) aan wie aanvullende behandeling geadviseerd wordt aan iedereen die een systemische reactie heeft gehad.

Kinderen die een meer dan dermale reactie hebben gehad na een insectensteek wordt wel geadviseerd aanvullend te behandelen. Aanvullende behandeling bestaat uit het voorschrijven van een AAI en mogelijk immunotherapie. In tabel 15.5 wordt een overzicht gegeven van de indicaties voor een AAI en/of immunotherapie. Als er een indicatie is voor de AAI dient de patiënt ook verwezen te worden voor aanvullende diagnostiek, en mogelijk immunotherapie

#### Immunotherapie

Immunotherapie is een behandeling waarbij oplopende concentraties insectengif worden toegediend met als doel de patiënt ongevoelig te maken voor het gif van insecten. Immunotherapie is beschikbaar voor bijen- en wespenallergie. Voor het starten van immunotherapie is een nauwkeurige selectie van gif noodzakelijk. Immunotherapie is zeer effectief in het voorkomen van verdere systeemreacties. De behandeling kent een instelfase, waarbij in oplopende concentraties insectengif wordt toegediend, en een onderhoudsfase. De instelfase kan versneld worden uitgevoerd volgens een zogenaamd rush schema.

Zodra de onderhoudsfase is bereikt, is de patiënt beschermd bij een volgende insectensteek en is het dragen van een AAI niet meer noodzakelijk.

Proefsteken na 3 maanden behandeling met immunotherapie met insectengif laten een  $> 95\%$  bescherming zien bij wespenallergische patiënten. Als er nog systeemreacties optreden zijn die mild. De bescherming bij bijenallergische patiënten ligt rond de 85%. In de onderhoudsfase dient de behandeling, afhankelijk van de ernst van de reactie tenminste drie jaar gecontinueerd te worden. Bij graad-IV-reacties wordt tegenwoordig meestal 5 jaar immunotherapie geadviseerd. Ook na het stoppen van de immunotherapie is een AAI niet meer geïndiceerd.

De behandeling kent over het algemeen weinig bijwerkingen. Wel ontstaan bij aanvang van de immunotherapie regelmatig lokale klachten zoals plaatselijke zwelling en algemene malaise, maar deze verdwijnen meestal in de loop van de behandeling. Systeemreacties treden op in minder dan 10% van de gevallen, waarvan slechts een klein aantal met een ernstig verloop. Ook deze reacties ontstaan vooral in het begin van de behandelingen vaker bij gebruik van bijengif. Omdat eventuele nadelige effecten van immunotherapie op het immuunsysteem bij kinderen onder de vijf jaar onvoldoende is onderzocht, wordt geadviseerd te wachten met het starten van immunotherapie na de leeftijd van 5 jaar. Overigens is het natuurlijke beloop van de insectenallergie bij de kinderen  $< 5$  jaar ook niet of nauwelijks onderzocht.

Een uitvoerig overzicht over de indicaties voor aanvullende diagnostiek en behandeling is te vinden in Tabel 16.5. In Tabel 16.3 is een overzicht te vinden van de soorten insecten. Dit is belangrijk omdat immunotherapie met het specifieke gif dient te worden gestart.

#### Prognose: het risico bij volgende steek

##### "Large local"

In tegenstelling tot wat vaak wordt beweerd of gedacht, is de kans op een allergische systeemreactie niet of nauwelijks verhoogd vergeleken met de bevolking. Geruststelling is dus op zijn plaats. Wel is de kans op een recidief 'large local' bij een volgende steek groot en waarschijnlijk zo'n 50%. Dit risico wordt in de loop van de tijd lager.

Tabel 16.5: Overzicht indicaties voor een AAI (Adrenaline Auto-Injector) en/of immunotherapie bij kinderen ( $\leq 16$  jaar) en volwassenen ( $> 16$  jaar)

Reactie op voorgaande insectensteek		Huidtest of RAST	Risico op een systeemreactie	Preventief advies
<b>Geen</b>	Kinderen	Onbekend	1-3%	Geen
	Volwassenen	Positief	15%	Geen
<b>Large local</b>	Kinderen	Niet van belang (negatief of positief)	2%	Geen
	Volwassenen	Niet van belang (negatief of positief)	5-10%	Geen
<b>Systeemreactie – graad 1</b> (Dermale reactie)	Kinderen	Positief	1-13%	Geen AAI, geen immunotherapie
	Volwassenen	Positief	20%	AAI en immunotherapie
<b>Systeemreactie – graad II-IV</b> (meer dan dermale reactie)	Kinderen < 5 jaar	Positief	10-15%	AAI en (nog) geen immunotherapie
	Kinderen 5-10 jaar	Positief	>30%	AAI en immunotherapie overwegen indien levensbedreigende reacties of kinderen met ernstige comorbiditeit of op psychosociale indicatie
	Kinderen > 10 jaar	Positief	>30%	AAI en immunotherapie
	Volwassenen (vanaf 16 jaar)	Positief	25-70%	AAI en immunotherapie
	Kinderen en volwassenen	Negatief	?	Verdere diagnostiek: <ul style="list-style-type: none"> <li>• herhalen huidtest en IgE</li> <li>• bepalen methylhistamine</li> <li>• proefsteken</li> </ul>

#### Systemische klachten

Ofschoon er weinig studies zijn gedaan naar het natuurlijke beloop bij kinderen, laten de beschikbare data zien dat kinderen ( $< 16$  jaar) die

een systemische dermale (graad I) reactie hebben gehad slechts een klein risico hebben om opnieuw allergisch te reageren; maar 5-10% reageert bij een volgende steek en dan hooguit met dezelfde milde

systemische dermale klachten. Comorbiditeit als ernstig astma of hartklachten verhoogt wel weer het risico op een ernstiger beloop. Kinderen die een meer dan dermale reactie (graad II-IV) hebben gehad hebben wel een verhoogd risico; ongeveer 30% reageert opnieuw bij een volgende steek, meestal opnieuw met dezelfde systemische klachten en dit risico blijft verhoogd tot meer dan 20 jaar na de steek.

Bij volwassenen blijft een eenmaal aanwezige allergie, ongeacht de ernst, vaak wel levenslang bestaan. Ook hier zijn tot meer dan 10-25 jaar na een eerdere systeemreactie recidief systeemreacties beschreven.

Een kind dat allergisch is voor bijvoorbeeld wesp heeft geen verhoogd risico om allergisch te worden voor bijen- of hommelfgif.

### Nieuwe ontwikkelingen

Component Resolved Diagnosis (CRD) is een nieuwe ontwikkeling in de diagnostiek met specifiek IgE. Het idee achter CRD is dat voedsel, inhalatie allergenen of insectengif meer dan 1 eiwit bevat waar iemand allergisch voor kan zijn. In tegenstelling tot de traditionele specifieke IgE assays (bv. pinda of wesp) wordt bij CRD niet naar een heel extract aan eiwitten gekeken, maar naar de afzonderlijke eiwitten met behulp van recombinant allergenen. Zo heeft wespengif 3 belangrijke eiwitten (major allergens) waar patiënten allergisch op kunnen reageren: antigeen 5, fosfolipase A(1), en hyaluronidase, resp Ves v 5, Ves v 1 en Ves v 2 genoemd in CRD terminologie. Bijengif bevat meer dan 10 verschillende eiwitten, waaronder een fosfolipase A(2) en een hyaluronidase, resp Api m 1 en Api m 2 genoemd. Het komt voor dat patiënten een dubbele sensibilisatie hebben bv. voor zowel wespen als bijengif. Op grond van het sensibilisatie patroon is dan niet vast te stellen wat het veroorzakend insect is geweest. CRD kan behulpzaam zijn bij het identificeren van het juiste insect waar patiënten allergisch op hebben gereageerd. De belangrijkste reden voor een dubbele sensibilisatie is een immunochemische kruisreactiviteit tussen de giften. Deze kruisreactiviteit kan het gevolg zijn van een grote gelijkenis tussen de eiwitten in beide giften (vb hyaluronidase of carboxylase IV). Veel

vaker is ze echter het gevolg van suikerstructuren op eiwitten (carbohydrate determinants, CCD's) die hoog immunogeen zijn en alomtegenwoordig op glycoproteïnen in planten (pollen, voedsel) en ongewervelde dieren, maar meestal geen klinische betekenis hebben, maar wel aanleiding geven tot dubbele sensibilisatie.

CRD met de verschillende specifieke recombinant allergenen, zoals bij wesp met Ves v 5 en Ves v 1, kan een toegevoegde waarde hebben om de diagnose wespallergie te stellen bij moeilijke casus. De exacte meerwaarde dient echter nog vastgesteld te worden in grote studies.

### Referenties

- EAACI guidelines on allergen immunotherapy: Hymenoptera venom allergy. Sturm GJ, Varga EM, Roberts G, Mosbech H, Bilò MB, Akdis CA, Antolín-Amérigo D, Cichocka-Jarosz E, Gawlik R, Jakob T, Kosnik M, Lange J, Mingomataj E, Mitsias DI, Ollert M, Oude Elberink JNG, Pfaar O, Pitsios C, Pravettoni V, Ruëff F, Sin BA, Agache I, Angier E, Arasi S, Calderón MA, Fernandez-Rivas M, Halcken S, Jutel M, Lau S, Pajno GB, van Ree R, Ryan D, Spranger O, van Wijk RG, Dhimi S, Zaman H, Sheikh A, Muraro A. *Allergy* 2018 ;73:744-64. doi: 10.1111/all.13262. Epub 2017 Dec 5. PMID: 28748641.
- Ebo DG, Faber M, Sabato V, Leysen J, Bridts CH, De Clerck LS. Component-resolved diagnosis of wasp (yellow jacket) venom allergy. *Clin Exp Allergy* 2013;43:255-61.
- Golden DBK, Kagey-Sobotka A, Norman PS, et al. Outcomes of allergy to insect stings in children with and without venom immunotherapy. *N Engl J Med* 2004;351:668-74.
- Golden DBK. Insect sting allergy and venom immunotherapy: A model and a mystery. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:439-47.
- Golden DBK, Kelly D, Hamilton RG, Craig TJ. Venom Immunotherapy reduces large local reactions to insect stings. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1371-5.
- Oude Elberink JN, Dubois AE Allergie voor bijen en wespen. *Nederlands Tijdschrift voor Allergie* 2001;1:246-52.



Schuberth KC, Kwiterovich KA, Kagey-Sobotka A et al. Starting and stopping Venom Immunotherapy in children with insect allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:200.

Valentine MD, Schuberth KC, Kagey-Sobotka A et al. The value of immunotherapy in children with insect allergy. *N Eng J Med* 1990;323:1601-3.

# 17

## Mastocytose

Nicolette Arends en Suzanne Pasmans

### Inleiding

Mastocytose is een chronische aandoening die gekenmerkt wordt door proliferatie van afwijkende (monoklonale) mestcellen. De WHO onderscheidt een aantal varianten van mastocytose (zie Tabel 17.1) waarbij onderscheid wordt gemaakt tussen cutane en systemische mastocytose. Bij cutane mastocytose zijn de mestcelproliferaties gelokaliseerd in de huid, bij de systemische variant zijn deze gelokaliseerd in beenmerg en/of extracutane weefsels (vaak beenmerg, maar

ook lever, milt, lymfklieren en maagdarmkanaal). Kinderen hebben meestal cutane mastocytose (CM) in tegenstelling tot volwassenen die zich meestal presenteren met systemische mastocytose (SM).

CM bij kinderen heeft een geschatte incidentie van 1 per 100.000 per jaar; de ratio jongens/meisjes is ongeveer 1,4. Bij 55% van de kinderen ontstaat de CM voor de leeftijd van 2 jaar (echter bij de meeste voor de leeftijd van 6 maanden).

Tabel 17.1 Mastocytose: verschillende uitingsvormen

#### Cutane mastocytose

- Maculopapuleuze cutane mastocytose (urticaria pigmentosa)
  - Monomorf
  - Polymorf
- Diffuse cutane mastocytose
- Mastocytoom
  - Monomorf
  - Polymorf

#### Systemische mastocytose

- Beenmerg mastocytose
- Indolente systemische mastocytose
- Smoldering systemische mastocytose
- Agressieve systemische mastocytose
- Systemische mastocytose met een geassocieerde hematologische maligniteit
- Mestcel leukemie

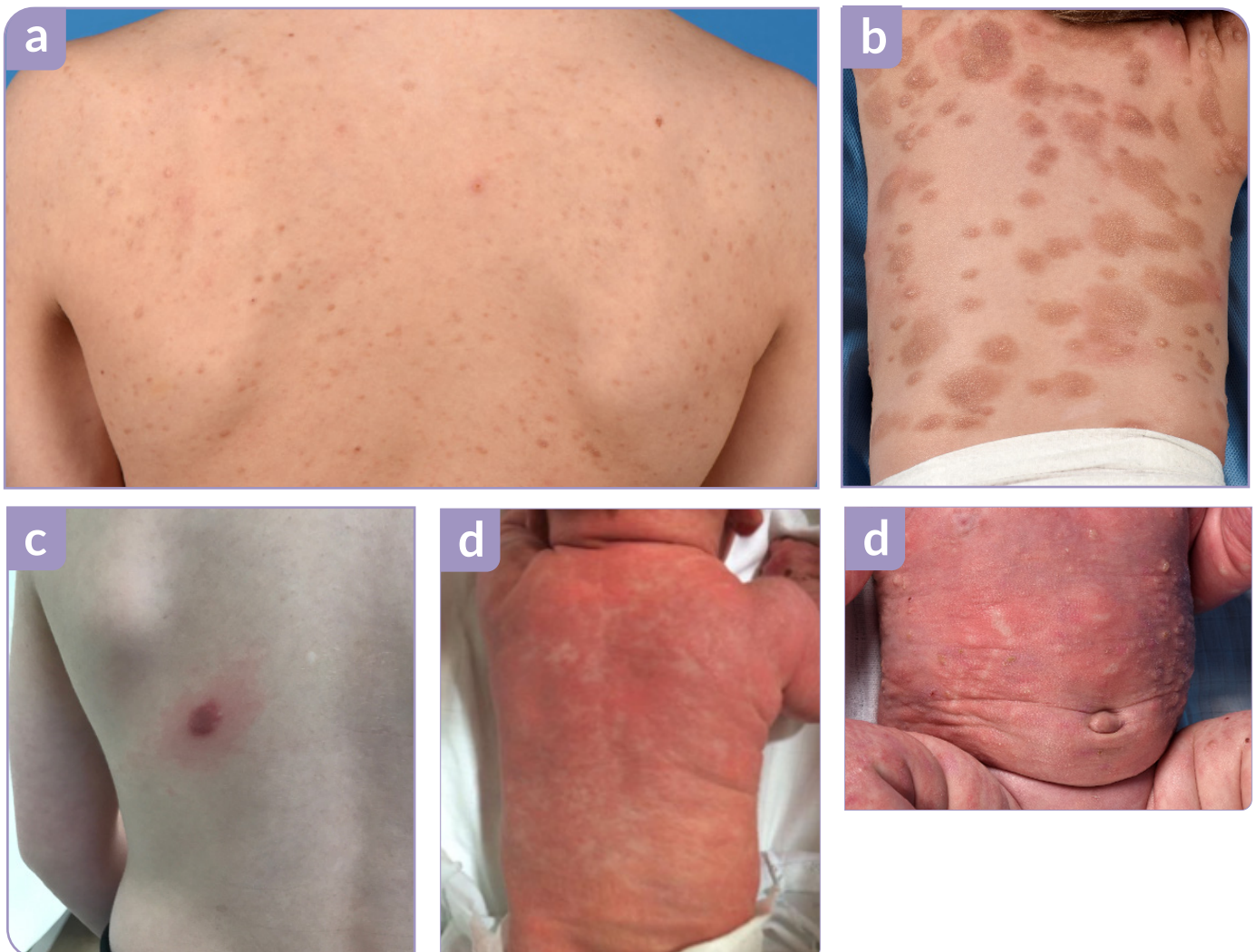
#### Mestcel sarcoom

Maculopapuleuze cutane mastocytose (MPCM) is de meest voorkomende uitingsvorm van CM (vroeger ook wel urticaria pigmentosa genoemd). Hierbij zijn er multipiele laesies, vaak 2 tot 30 mm in grootte, soms maculeus soms papuleus met een kleur die kan variëren van rood/bruin tot lichtbruin. Op basis van morfologie worden 2 types onderscheiden: monomorfe variant (Figuur 17.1a), waarbij de laesies klein zijn en vrijwel identiek in grootte en vorm en de polymorfe variant (Figuur 17.1b), waarbij de laesies veel meer variatie vertonen in grootte. De meeste laesies presenteren zich op de romp, soms ook in de hals of gelaat; extremiteiten zijn niet vaak aangedaan.

Diffuse cutane mastocytose (DCM, zie Figuur 17.1c) is de meest zeldzame maar wel de meest

ernstige (potentieel levensbedreigende) vorm van cutane mastocytose. De ziekte presenteert zich bij de geboorte of in de eerste levensmaanden waarbij vaak (bijna) de gehele huid is aangedaan. Het huidbeeld kan variëren van een verdikte, wat geelachtige huid ('leerachtig') zonder aparte laesies tot diffuus verspreide rood/bruine nodulaire cutane en subcutane infiltraten. Bulleuze laesies treden vaak op en kunnen de "presenting symptom" zijn, neonataal en in de eerste levensmaanden, en kunnen tot verwarring leiden betreffende de juiste diagnose.

Een mastocytoom (Figuur 17.1d) is gedefinieerd als een meestal solitaire, roodbruin verkleurde, verheven laesie ('plaque'), die in grootte kan variëren van 5 tot 60 mm. Een mastocytoom kan



**Figuur 17.1.** Plaatjes diverse uitingsvormen van cutane mastocytose bij kinderen. (a. Monomorfe MPCM; b. Polymorfe MPCM; c. Mastocytoom, tevens positief teken van Darrier; d. DCM)

zich overal op de huid presenteren. Soms kan er, meestal na frictie of wrijving, een blaar ontstaan op het mastocytoom (meestal in de 1e 3 jaar).

Systemische mastocytose is bij kinderen zeldzaam. Indeling en 'work-up' is volgens WHO-richtlijnen voor volwassenen (voor zover mogelijk).

### Pathofysiologie

De pathogenese van cutane mastocytose bij kinderen is nog onduidelijk. Mestcellen migreren vanuit het beenmerg naar perifere weefsels. Proliferatie van mestcellen wordt geïnitieerd door activatie van de membraanreceptor KIT (KIT-receptor). Dit proces verloopt via binding van stamcelfactor (SCF) aan de KIT-receptor. Bij > 90 % van de volwassenen met SM wordt een activerende mutatie gevonden in het gen wat codeert voor de KIT-receptor (c-KIT). Hierdoor vindt proliferatie en ophoping plaats van afwijkende mestcellen in diverse organen en weefsels. De meest voorkomende mutatie bij volwassenen is de D816V mutatie in exon 17 van het c-KIT gen. CM bij kinderen wordt ook beschouwd als een clonale aandoening waarbij mutaties in het c-KIT gen een belangrijke rol spelen. Echter bij kinderen zijn, naast de D816V mutatie, ook andere mutaties in exonen 8, 9, 11 en 13 gevonden. Er lijkt geen duidelijke correlatie tussen genotype en fenotype.

### Anamnese

Belangrijk is te weten wanneer de huidafwijkingen ontstaan zijn, of er nog huidafwijkingen bijkomen en of het kind veel last heeft van de huidafwijkingen (zwellen, blaren, roodheid of jeuk). Factoren die kunnen leiden tot mestcelactivatie zijn: infecties, warmte, koude, temperatuurswisselingen, douchen, wrijving, sommige medicatie, voeding, tanden wisselen of stress, wespen- en bijensteken. Naast lokale symptomen in de huid kunnen waarschijnlijk door vrijkomen van diverse mestcelmediatoren ook systemische klachten optreden. De meest voorkomende zijn flushing, buikpijn, misselijkheid, diarree, hoofdpijn, spieren botpijn en vermoeidheid. Anafylaxie komt bij volwassenen met SM frequent voor. Kinderen met

CM hebben een iets verhoogd risico op anafylaxie in vergelijking met gezonde kinderen, echter de frequentie is vele malen lager in vergelijking met volwassenen met SM.

### Lichamelijk onderzoek

Bij inspectie van de huid wordt gelet het aantal huidafwijkingen, de lokalisatie, de vorm, kleur en aspect van de huidafwijkingen (monomorf versus polymorf). Diagnostisch is een positief teken van Darrier. Hierbij wordt flink over een voor mastocytose verdachte laesie gewreven waarna deze laesie roder wordt en zwelt. Verder is het van belang om lever, milt en aanwezigheid van lymfklieren te onderzoeken.

### Aanvullend onderzoek

Bij verdenking op CM wordt serum tryptase, een volledig bloedbeeld en leverfunctie bepaald. Serumtryptase correleert meestal goed met de uitgebreidheid van de huidlaesies en kan een indicator zijn voor het risico op anafylaxie. Ook kan tryptase gebruikt worden bij het monitoren van de aandoening in de loop van de tijd. Middels een bloedbeeld wordt een eventuele hematologische betrokkenheid uitgesloten. Een ECHO van de lever wordt alleen gedaan bij kinderen met een organomegalie en/of afwijkende leverwaarden. Een huidbiopt wordt alleen verricht indien er twijfel bestaat over de diagnose CM (huidlaesies verdacht voor CM, echter teken van Darrier is negatief). In de expertisecentra voor mastocytose (UMCG en Erasmus MC) kan in perifeer bloed gekeken worden naar de meest voorkomende mutatie in het c-kit gen (D816V mutatie). Beenmergonderzoek wordt alleen op indicatie verricht i.o.m. betrokken kinderhematoloog.

### Diagnose

CM wordt gediagnostiseerd op het klinisch beeld (morfologie van de laesies en aanwezigheid van teken van Darrier), eventueel aangevuld met histologisch onderzoek en aanvullend bloedonderzoek (tryptase, c-kit mutatie). De diagnose SM, zeldzaam bij kinderen, wordt gesteld indien wordt voldaan aan de door de WHO

gestelde criteria voor SM (zie Tabel 17.2).

De differentiaaldiagnose van CM bestaat uit: xanthogranuloom, maculaire gelokaliseerde cutane nodulaire amyloidose, carcinoid, epidermolysis bullosa, neurofibromatose, tubereuze sclerose, herpes simplex, lentigo, lineaire IgA-dermatose, lymphocytoma cutis en pseudolymfoom.

## Therapie

De behandeling van CM bij kinderen is vooral symptomatisch. De meeste klachten zoals jeuk, zwelling en flushing kunnen goed behandeld worden met tweede generatie antihistaminica (H1-antagonisten) (zie verder Hoofdstuk 16. Anafylaxie). Bij gastro-intestinale klachten kunnen

**Tabel 17.2: Diagnostische criteria voor systemische mastocytose**

Systemische mastocytose	
Aanwezigheid van 1 major en 1 minor criterium, of 3 minor criteria.	
<b>Major criterium</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Multifocale, dense MC infiltratie (met &gt;15 MC per aggregaat) in beenmerg en/of extracutaan orgaan.</li> </ul>
<b>Minor criteria</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Aanwezigheid van D816V KIT mutatie.</li> <li>Serum tryptase &gt;20 µg/L.</li> <li>Expressie CD2 en/of CD25 op MC.</li> <li>&gt;25% atypische of spoelvormige MC.</li> </ul>
<b>ISM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Voldoet aan de criteria voor SM, zonder B- of C-finding .</li> </ul>
<b>BMM</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>ISM zonder huidafwijkingen</li> </ul>
<b>SSM</b>	<p>Voldoet aan criteria voor SM + ≥ 2 B-findings</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hepato/splenomegalie zonder orgaandysfunctie.</li> <li>Lymfadenopathie.</li> <li>&gt;30% MC infiltratie in beenmerg.</li> <li>Serum tryptase &gt; 200 µg/L.</li> <li>Tekenen van dysplasie of myeloproliferatief neoplasma zonder te voldoen aan de criteria voor SM-AHN.</li> </ul>
<b>SM-AHN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Voldoet aan de criteria voor SM + aanwezigheid van een niet-mestcel gerelateerde klonale hematologische aandoening (MDS, AML, NHL of myeloproliferatief neoplasma).</li> </ul>
<b>ASM</b>	<p>Voldoet aan de criteria voor SM + ≥1 C-findings</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Cytopenie*</li> <li>Hepatomegalie, ascites, gestoorde leverfunctie en/of portale hypertensie.</li> <li>Malabsorptie met gewichtsverlies.</li> <li>Pathologische fractuur en/of osteolytische bothaarden.</li> <li>Splenomegalie met hypersplenisme</li> </ul>

\*Cytopenie: leukocyten < 1.0x10<sup>9</sup>; hemoglobine < 6.2 mmol/l; trombocyten < 100x10<sup>9</sup>

MC = mestcellen; SM = systemische mastocytose; ISM = indolente systemische mastocytose; BMM = beenmerg mastocytose; SSM = smouldering systemische mastocytose; SM-AHN = systemische mastocytose met geassocieerde klonale hematologische non-mestcel ziekte; ASM = agressieve systemische mastocytose

H2-antagonisten soms een goed effect hebben. In enkele gevallen, b.v. bij grote plaques (met blaren) die veel klachten veroorzaken, kunnen topicale steroïden geadviseerd worden. Uitgebreide blaarvorming kan behandeld worden conform de behandeling van andere blaarziekten.

Kinderen met CM hebben een iets groter risico op anafylaxie dan gezonde kinderen; in tegenstelling tot volwassenen met SM waarbij het risico op anafylaxie veel hoger is. Een adrenaline auto-injector (AAI) hoeft niet aan alle kinderen met CM voorgeschreven te worden maar kan in samenspraak met ouders overwogen worden. Bij kinderen met DCM, zeer uitgebreide MPCM, een verhoogd tryptase of een anafylaxie in de voorgeschiedenis (“hoog-risicogroep”) is een AAI wel geïndiceerd.

Operatieve ingrepen kunnen meestal zonder problemen uitgevoerd worden. Uiteraard dienen de anesthesist en de operateur preoperatief op de hoogte te zijn van het risico op anafylaxie. Premedicatie (corticosteroiden en antihistaminica) kan overwogen worden bij de “hoog-risicogroep” en eventueel bij hoog risico ingrepen (algehele anesthesie, grote thoracale of gastro-intestinale ingrepen). Lokale en epidurale anesthesie geeft meestal geen verhoogd risico op reacties. Ook bepaalde medicatie kan het risico op anafylaxie verhogen waaronder bepaalde spierverslappers, NSAID’s, opiaten en röntgencontrastmiddelen. Er is geen absolute contra-indicatie voor deze middelen maar men moet bedacht zijn op eventuele reacties.

Bijen- en wespsteken kunnen triggers zijn voor anafylaxie, hoewel dit bij kinderen niet frequent voorkomt.

Vaccinaties kunnen meestal zonder problemen via de reguliere route gegeven worden. Bij kinderen met DCM, een zeer uitgebreid huidbeeld of een reactie bij een eerdere vaccinatie wordt geadviseerd om te overleggen met een kinderarts-allergoloog uit een expertisecentrum voor het opstellen van een gepersonaliseerd vaccinatieplan.

## Follow-up

Vanwege de zeldzaamheid van de ziekte wordt geadviseerd om kinderen met maculopapuleuze CM (monomorf/polymorf), DCM, > 1 mastocytoom, aanwijzingen voor SM en een verhoogd tryptase naar een expertisecentrum te verwijzen. Advies is om de kinderen met CM jaarlijks te vervolgen, bij kinderen met een mastocytoom kan dit minder frequent. Follow-up kan, in overleg, deels plaatsvinden in het verwijzend centrum. Doel van de follow-up door expertisecentra is het goed in kaart brengen van het verloop van de ziekte door een multidisciplinair team bestaande uit een kinderdermatoloog, kinderallergoloog en een kinderhematoloog. Bij de follow-up wordt de uitgebreidheid van de CM vastgelegd middels klinische fotografie, tevens wordt bloedonderzoek (tryptase en bloedbeeld) herhaald. Bij persisteren van de ziekte op de volwassen leeftijd vindt transitie plaats naar het volwassen mastocytose team bestaande uit de internist-allergoloog/immunoloog/hematoloog van het betreffende expertisecentrum.

## Prognose

Prognose van kinderen met CM is gunstig. Spontane regressie treedt bij de meeste kinderen op tijdens de puberteit. Bij kinderen met DCM, uitgebreide huidlaesies (MPCM) en een persisterend verhoogd tryptase kan de ziekte langer bestaan. Er zijn aanwijzingen dat kinderen met de monomorfe variant van MPCM een groter risico hebben op persisteren van de huidlaesies op volwassen leeftijd en op ontwikkelen van SM op volwassen leeftijd.

## Referenties

- Giona F. Pediatric mastocytosis: An Update. *Mediterranean J of Hem and Infect Dis* 2021;13:e2021069.
- Hermans MAW, Irvine W, Arends NJT et al. Diagnostiek en behandeling van mastocytose: toelichting op de richtlijn van 2022. *Ned Tijdschr Hematol* 2022;19:311-20.
- Hermans MAW, Arends NJT, Gerth van Wijk R et al. Management around invasive procedures in mastocytosis: An update. *Ann*



Allergy Asthma Immunol 2017;119:304-9.  
Khoury JD, Solary E, Abla O et al. The 5th edition  
of the World Health Organization  
classification of haematolymphoid tumours:  
Myeloid and histiocytic/dendritic neoplasms.  
Leukemia 2022; 36:1703-19.  
Valent P, Akin C, Metcalfe DD et al. Mastocytosis:  
2016 updated WHO classification and  
novel emerging treatment concepts. Blood  
2017;129:1420-7.

# 18

## Geneesmiddelenallergie bij kinderen

Gordon Slabbers en Heike Röckmann-Helmbach

### Inleiding

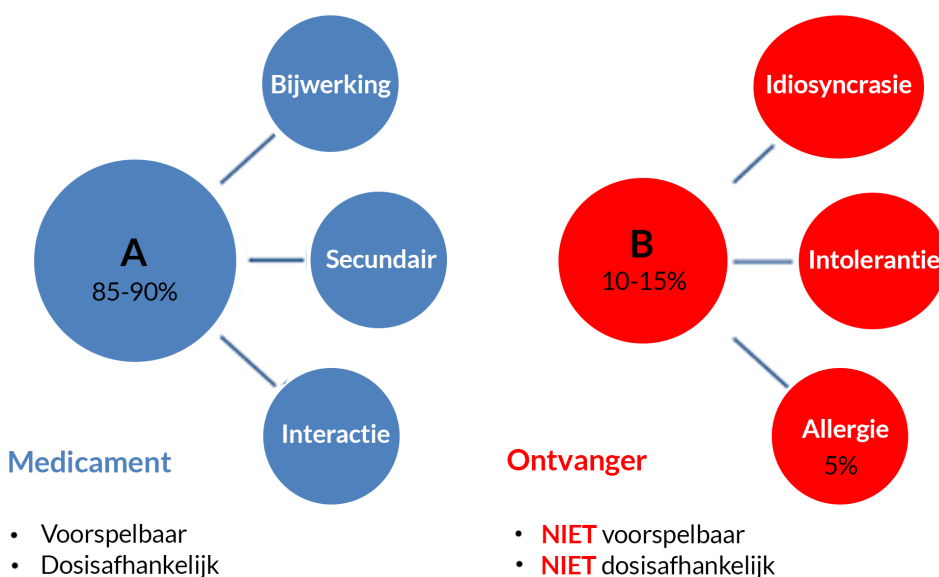
De diagnose geneesmiddelenallergie bij kinderen vormt een uitdaging omdat er een lacune bestaat in de kennis over geneesmiddelenreacties bij kinderen, over de epidemiologie, het klinisch spectrum van deze reacties en welke diagnostische testen geschikt zijn speciaal voor kinderen. Exantheem of urticaria kunnen vaak secundair aan een virale of bacteriële infectie ontstaan en worden vaak aangezien voor een allergie bij een gelijktijdig gegeven antibioticum; hierdoor is de kans op overdiagnose “geneesmiddelenallergie” groot. Kinderen houden vaak een (onterecht) label voor antibiotica allergie voor de rest van hun leven met alle nadelen van dien. Hierdoor ontstaat een groot probleem in het kader van antibiotica-stewardship.

In dit hoofdstuk zullen wij een stapsgewijze aanpak bieden bij verdenking geneesmiddelenallergie. De

strategie is gericht op herkenning, typering en de ernst van het reactiepatroon naast identificatie van suspecte medicatie, gevolgd door adequaat beleid.

### Definitie

Geneesmiddelenreacties (“adverse drug reactions” (ADR)) worden ingedeeld in type A- en B-reacties (Figuur 18.1). De type A-reacties (in 85-90% van de gevallen), voornamelijk bijwerkingen, zijn terug te voeren op het farmacologisch effect van het medicijn. Deze zijn voorspelbaar, dosisafhankelijk en veel voorkomend. Daarentegen zijn de type B-reacties (10-15%) meestal onvoorspelbaar, niet of minder dosisafhankelijk en minder voorkomend; zij hebben een meer patiëntgebonden karakter. In slechts 5% hiervan is sprake van een allergische reactie (“drug hypersensitivity reaction” (DHR), waarbij objectiveerbare, reproduceerbare



**Figuur 18.1.** Indeling Geneesmiddelenreacties

symptomen aanwezig zijn na inname van het causale geneesmiddel (“culprit drug”).

Een **bijwerking** is elke reactie op een geneesmiddel die: (i) schadelijk en onbedoeld is, (ii) kan voortkomen uit het gebruik van het product (a) binnen of buiten de voorwaarden van de gerelateerde vergunning voor het in de handel brengen, inclusief off-label gebruik, overdosis, verkeerd gebruik, misbruik en medicatiefouten of (b) na beroepsmatige blootstelling.

**Intolerantie** gaat over medicatie die vermeden moeten worden om metabole, genetische of farmacologische redenen zonder dat ooit bij expositie sprake is geweest van een geneesmiddelenreactie.

Een **allergische reactie** wordt gedefinieerd als een reactie die al of niet na een eerdere sensibilisatie het gevolg is van door medicatie gemedieerde immuunreactie.

## Epidemiologie

Uit een systematische review van studies met zelf gerapporteerde geneesmiddelenallergie blijkt de prevalentie hiervan bij kinderen (in 5,1%) en méér in een medische setting (klinisch 15,9% versus 11,4% poliklinisch). Meta-analyse geeft een overall prevalentie aan van 7,9%. Dit levert een geschatte prevalentie van geneesmiddelenallergie bij kinderen op van maximaal 0,5%. Exacte data ontbreken omdat er landelijk geen officiële registratie bestaat. In een grote 10 jaar retrospectieve studie naar DHR bij kinderen, bleken de volgende geneesmiddelen betrokken: antibiotica (AB) (78%), waarvan 72% beta-lactam AB (BLA) en 6% non-beta-lactam AB (NBLA), in 20% NSAID's en bij 2% een restgroep met onder andere anti-epileptica, lokale anesthetica, cytostatica, vaccins en röntgencontrastmiddelen.

## Classificatie

Een universeel geaccepteerde classificatie voor geneesmiddelenreacties ontbreekt vooralsnog. Veelgebruikte classificaties zijn naar de ernst van de symptomen (Tabel 18.1) of op basis van het

immunologische effectormechanisme volgens Gell & Coombs (Tabel 18.2). Daarnaast wordt vaak een onderverdeling gemaakt in directe, snelle en vertraagde reacties. De type I reacties ontstaan klassiek < 1 uur, terwijl de vertraagde type II, III en IV-reacties pas na 1 uur tot soms zelfs weken ná het starten van de medicatie beginnen.

## Klinische presentatie

Bij de eerste blootstelling aan een geneesmiddel kan de allergische reactie zich manifesteren vanaf ongeveer 7 tot 21 dagen na de eerste gift. Soms is het middel dan alweer gestaakt. Wanneer de patiënt al is gesensibiliseerd, kan een IgE-gemedieerde reactie al binnen enkele minuten tot uren optreden; andere allergische reacties kunnen binnen enkele dagen worden verwacht tot soms nog na weken.

De meest voorkomende type geneesmiddelenallergie bij kinderen en dus belangrijk om te onderscheiden zijn de Type I en Type IV reacties.

### Type I-reacties

Levensbedreigende (anafylactische) reacties ontstaan meestal binnen één uur na inname van het geneesmiddel. Reacties die – na herhaalde blootstelling – meer dan 6 uur na inname van een geneesmiddel optreden, zijn zelden IgE-gemedieerd. Anafylaxie door geneesmiddelen is bij kinderen erg zeldzaam en treedt vrijwel alleen op na intraveneuze toediening. Voor herkenning en behandeling van anafylaxie wordt verwezen naar Hoofdstuk 15.

Urticaria kunnen zowel uiting zijn van een mild tot matig type 1 allergie, een voorbode van een ernstiger anafylactische reactie bij hernieuwde blootstelling, alsook een uiting van een onderliggende chronische (soms infectieuze) ziekte.

### Type IV-reacties

Veruit de meest voorkomende manifestatie van vertraagde reacties is de maculopapuleuze huiduitslag waarmee 1 tot 4% van alle antibiotische

Tabel 18.1: Classificatie D R naar ernst van symptomen.

Ernst	Symptomen
<b>Ernstig</b>	<p><i>Anafylaxie</i></p> <p><b>1.</b> Acuut ontstaan (&lt; minuten tot enkele uren) met gelijktijdige huid-betrokkenheid en slijmvliezen of beiden (zoals gegeneraliseerde urticaria, jeuk of roodheid, gezwollen lippen, tong.</p> <p><b>EN</b> tenminste één van de volgende:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>a.</b> Respiratoire klachten (zoals dyspnoe, piepen, stridor, hypoxemie).</li> <li><b>b.</b> Hypotensie of geassocieerde symptomen (zoals hypotonie/collaps, syncope, incontinentie).</li> <li><b>c.</b> Ernstige gastro-intestinale symptomen (zoals ernstige buikkrampen en recidiverend braken).</li> </ul> <hr/> <p><b>OF</b></p> <p><b>2.</b> Acute hypotensie óf bronchospasmen óf larynx-betrokkenheid na expositie aan een bekend of sterk verdacht allergeen voor de index patiënt (&lt;minuten tot enkele uren), zelfs bij afwezigheid van typische huidafwijkingen.</p> <hr/> <p><b>OF</b></p> <p><b>3.</b> Tekenen van gevaar voor SCAR:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>a.</b> Kleine vesiculae of crustae, grijs-paars of donker gekleurde laesies, pijnlijk brandende huid en/of mucosa naast koorts en algehele malaise, hemorrhagische erosies van slijmvliezen en huidloslating (SJS/TEN).</li> <li><b>b.</b> Exantheem met pustulose (AGEP).</li> <li><b>c.</b> Purpura (vasculitis).</li> <li><b>d.</b> Maculae/papels tezamen met niet-cutaan gerelateerde orgaan-betrokkenheid; progressie naar &gt; 50% lichaamsoppervlakte, afwijkende laboratoriumwaarden (bloedbeeld en differentiatie, lever- en nierfuncties (DRESS).</li> </ul>
<b>Niet-ernstig</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li><b>e.</b> Gezichtsoedeem, oedemateuze huidinflammatie en acute koorts <math>\geq 38.5^{\circ}\text{C}</math> (AGEP/ DRESS).</li> </ul> <hr/> <p><b>1.</b> Sympto(o)m(en)/teken(en) van één orgaanbetrokkenheid:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>a.</b> Huid: urticaria, warmte erytheem, jeuk, tintelingen, jeukende lippen.</li> <li><b>b.</b> Bovenste luchtwegen: nasale symptomen (zoals niezen, loopneus, jeukneus en/of verstopte neus), keel (jeuk), hoesten zonder relatie met bronchospasmen.</li> <li><b>c.</b> Conjunctivae: erytheem, jeuk- of traanogen.</li> </ul> <hr/> <p><b>OF</b></p> <p><b>2.</b> Maculopapuleus exantheem zonder orgaanbetrokkenheid.</p> <hr/> <p><b>OF</b></p> <p><b>3.</b> Anderszins: Misselijkheid en metaalsmaak.</p>

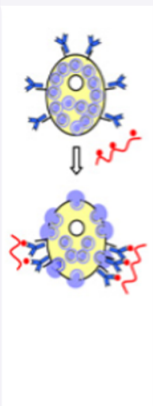
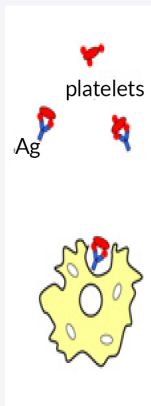
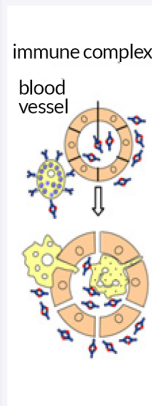
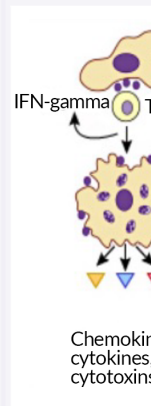
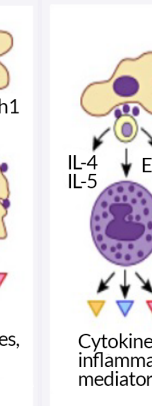
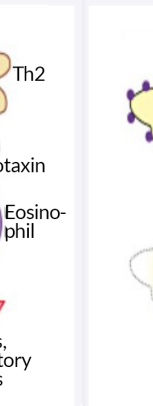
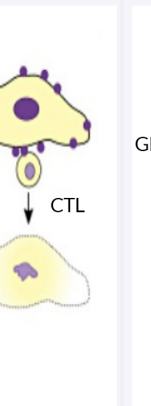
De beschrijving van ernst van symptomen bij DHR is afkomstig van de EAACI en WAO.

**Legenda:** SCAR: Severe cutaneous adverse reactions; ernstige medicatie-geïnduceerde huidreacties; SJS/TEN: Stevens Johnson syndroom/Toxische epidermal necrolyse; AGEP: Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosa; DRESS: Drug reactie met eosinofilie en systemische symptome

**Tabel 18.2 Indeling geneesmiddelenallergische reacties naar Gell & Coombs**

Antilichaam gemedieerde overgevoeligheidsreacties (type I-III)

T-cel gemedieerde vertraagde type overgevoeligheidsreacties (type IV a-d)

	Type I	Type II	Type III	Type IV a	Type IV b	Type IV c	Type IV d
<b>Immuun reactie door:</b>	IgE	IgG	IgG	IFN- $\gamma$ , IL-18, TNF- $\alpha$ (Th-1 cellen)	IL-4, IL-5, IL-13, eotaxin (Th-2 cellen)	Perforin, granzyme B, Fas-ligand, granulysin, IFN- $\gamma$ (cytotoxische lymfocyt)	IL-8, IL-17, GM-CSF (Th-17 cellen)
<b>Pathofysiologisch mechanisme</b>							
<b>Kliniek</b>	Allergische rhinitis, jeuk, stridor, astma, urticaria, palmar erythem, angio-oedeem, hypotensie en anafylaxie	Hemolytische anemie, vasculitis, thrombocyto- en neutropenie	Serumziekte, drug fever, arthralgie, vasculitis, acute glomerulonefritis en Arthus reactie (na tetanus-, difterie- en hepatitis B-vaccinatie)	Tuberculine reactie en contact-, foto-dermatitis (met IV c)	Chronisch astma, allergische rhinitis, MPE met eosinofilie en DRESS / DIHS	Contact-dermatitis, bulleus exantheem, hepatitis, nefritis, SJS/TEN, pneumonitis en GVHD	AGEP, ziekte van Behçet, Sweet syndroom en pustulaire psoriasis

**Legenda:** IFN- $\gamma$  = interferon-gamma; TNF- $\alpha$  = tumor necrose factor-alpha; CTL = cytotoxische lymfocyt; FcR + = kristalliseerbaar receptor fragment van effector cel bindend aan specifiek antilichaam; GM-CSF = granulocyt macrofaag kolonie-stimulerende factor; PMN = polymorfkernige leukocyten; MPE = maculopapuleus exantheem; DIHS = drug induced hypersensitivity syndroom; (G)FDE = (generalized) fixed drug eruption; GVHD = graft versus host disease.

behandelingen gepaard gaat. **Maculopapuleus exantheem** (MPE) dient gedifferentieerd te worden van een viraal/para-infectieus exantheem bij bacteriële infectie. Voorbeelden van infectieuze oorzaken van exantheem zijn mononucleosis

infectiosa, infecties met coxsackievirus, echovirus en parvovirus en infecties veroorzaakt door bacteriële verwekkers als streptokokken, meningokokken en stafylokokken. SJS is relatief vaak het gevolg van een infectie met herpes-

simplexvirus of *Mycoplasma pneumoniae*.

Bij een MPE verloopt een vaak confluerend maculopapuleus exantheem van de plooiën via de romp naar uiteindelijk de extremiteiten. De huidverschijnselen bij een viraal exantheem zijn meestal fijnvlekkig en beginnen vaker in het gezicht, waarna het verspreidt naar de nek en dan naar de romp. De maculopapuleuze uitslag vergroot de kans op een ernstige (anafylactische) reactie in de toekomst niet. Men moet voorkomen dat het kind na zo'n reactie te boek staat als "allergisch" voor dat middel; het exantheem verdwijnt vaak bij voortzetting van de toediening en de kans op eenzelfde uitslag bij hernieuwde blootstelling is kleiner dan 5%.

## Diagnostiek

### Anamnese

De belangrijkste eerste stap, is een gestandaardiseerde, complete anamnese. Deze anamnese dient vooral om:

- i. op basis van symptomen, tijdsrelatie en mogelijke eerdere reacties en exposities de diagnose geneesmiddelenreactie te stellen en te onderscheiden van andere differentiaal diagnoses (zie ook Tabel 18.3).
- ii. het type geneesmiddelenreactie te classificeren
- iii. ernstige reacties (anafylaxie, SCAR) te onderscheiden van niet-ernstige reacties (met name MPE).

Symptomen en klachten dienen altijd beoordeeld te worden in relatie met de betreffende tijdsrelatie (in uren tot dagen) tussen eerste inname en start eerste klachten. Betrokkenheid van meerdere orgaansystemen maakt een allergische reactie waarschijnlijker. Anamnese alléén is een beperkte voorspeller voor al of geen geneesmiddelallergie; daarom dient bij twijfel een diagnostische work-up verricht te worden.

### Lichamelijk onderzoek

In deze acute fase moet de focus gericht zijn op het vastleggen van de reactie (liefst met fotodocumentatie), de identificatie en ernst van

het reactiepatroon en het uitsluiten van andere oorzaken, zoals infecties (viraal, bacterieel (streptokok of mycoplasma pneumoniae) dan wel auto-immunziektes (MPE bij JIA/SLE).

## Aanvullend onderzoek

### Acute fase

#### Vertraagde type IV reacties

Overweeg bloed- en urineonderzoek (differentiatie van leukocyten, lipase, lever- en nierfuncties en proteïnurie) ter differentiatie van ernstige type IV reacties (SCAR). Bij specifieke verdenking op een met een infectie geassocieerde reactie kan gericht microbiologisch onderzoek (streptokok-, mycoplasma pneumoniae- en virusserologie) geïndiceerd zijn. Complementactivering is een aanwijzing voor vasculitis (serumziekte); bij SCAR kunnen anemie, eosinofilie, neutrofilie/neutropenie, lymfocytose/lymfopenie optreden alsook pancreas-, lever- en nierfuncties gestoord zijn. Bij twijfelgevallen: consult dermatoloog en een huidbiopt overwegen.

#### Directe type I reacties

In de acute fase tijdens of enkele uren na de anafylaxie is diagnostiek niet zinvol. Indien er bij meerdere reacties twijfel bestaat of er sprake is van anafylaxie, kan bepalen van serumtryptase (1-4 uur na de reactie) overwogen worden. Dan is het belangrijk om ook een basaal serum tryptase te meten op een willekeurig tijdstip buiten de reactie om ter vergelijking met de waarde van tijdens de reactie. Tryptase wordt als relevant verhoogd beschouwd bij een verhoging van  $> \text{baseline-tryptase} \times 1.2 + 2$ . Belangrijk te weten is dat serumtryptase slechts positief is in 20% bij een geneesmiddel-provocatietest met een anafylactische reactie.

### Allergologisch onderzoek op later tijdstip

Er zijn in principe **drie indicaties om allergologisch onderzoek** te overwegen:

1. Uitsluiten dan wel bevestigen van de diagnose bij twijfel over de diagnose tijdens de acute fase (eventueel door aantonen van sensibilisatie).



**Tabel 18.3. Anamnese checklist bij vermoeden op DHR (ENDA-questionnaire, aangepast)**

- Type en naam medicatie, dosering en indicatie
- Toedieningsvorm
- Tijdsbeloop:
  - Datum
  - Hoe lang geleden: < 1 jaar, < 5 jaar, 5-10 jaar, >10 jaar?
  - Tijd tussen inname en klachten: < 1-6 uur directe type reactie; > 24 uur vertraagde type reactie; 6-24 uur beide typen mogelijk
  - Duur van aanhouden klachten
- Effect van stoppen
- Tijd tussen stop genoemde medicatie en verdwijnen klachten

.....

*Indien reactie in het verleden:*

- Beschrijving van de huidklachten (foto's beschikbaar?)
- Bijkomende klachten zoals: koorts, algehele malaise, aspecifie e klachten: hoofd- en/of buikpijn, misselijk-, duizelig- en/of prikkelbaarheid
- Ernst van de klachten (zie tabel 18.1), vastgelegd door een arts?
- Noodzakelijke medicatie/ziekenhuisopname en effect ervan?
- Duur van klachten/hoe snel hersteld?
- Al eerder deze suspecte medicatie gehad? Wel/geen reactie gehad?
- Reacties na eerdere vaccinaties/operaties?
- Gelijkaardige spontane klachten?
- Co-medicatie, gebruik in met name de laatste 4 weken
- Co-morbiditeit/medische (allergische) voorgeschiedenis
- Familieanamnese

---

2. Aantonen van het causale middel bij meerdere verdachte geneesmiddelen.

3. Bij een bewezen of zeer suggestieve geneesmiddelenreactie, het zoeken van alternatieve geneesmiddelen bij een mogelijke kruisreactiviteit.

Er bestaat een aantal mogelijkheden (in vivo en in vitro testen) voor aanvullend allergologisch onderzoek, verschillend per indicatie. Dit onderzoek is meest zinvol 4 weken tot maximaal 1 jaar na de gemelde reactie (afhankelijk van type

reactie), maar kan bij dringende indicatie ook eerder worden uitgevoerd.

De volgende testen zijn zinvol voor analyse verdenking op geneesmiddelenreacties:

1. SPT (skin prick test); huidpriktest
2. IDT (intradermale test) toont in vivo directe type I IgE-gemedieerde allergieën aan door introductie van een concentratie reeks met allergeenextract in de huid. Aflezen vindt plaats na 15 minuten (verdenking directe allergie) en/of na aantal uren tot dagen (verdenking

vertraagde type allergie)

3. Epicutane test (plakproef); hierbij worden gestandaardiseerde, verdachte allergenen op de huid geplakt die een late reactie (huid) reactie kunnen veroorzaken, meestal na 1-3, soms zelfs na 7 dagen.

Voor verdenking **ernstige directe type I overgevoelighedsreacties** is een volledige work-up geïndiceerd. Geadviseerd wordt dit in gespecialiseerde centra te laten plaatsvinden en alleen als betrouwbare testen beschikbaar zijn. Bepaling van sIgE (in vitro testen) is voor de meeste geneesmiddelen niet beschikbaar, maar vooral voor beta-lactam antibiotica (sIgE) wél betrouwbaar aan te vragen.

#### **Belangrijke overwegingen:**

- Huidpriktesten zijn niet zinvol bij type IV reacties
- Wel kan IDT bij type IV reacties worden uitgevoerd, waarbij de aflezing laat (na 24 uur tot 7-24 dagen) wordt verricht.
- IDT heeft meer kans op ernstige reacties, zoals anafylaxie, dan SPT. Daarom kan het zinvol zijn om bij patiënten met anafylaxie bij huidtesten met een SPT te beginnen en indien negatief over te gaan naar trapsgewijze intracutane testen
- IDT testen in het kader van diagnostiek bij een SCAR kunnen potentieel ernstige reacties uitlokken. Bij een dringende indicatie wordt geadviseerd eerst met een plakproef te beginnen en indien deze negatief is, die IDT (met late aflezing) uit te voeren na multidisciplinair overleg in een expertisecentrum

Men dient zich echter bewust te zijn, dat de betrouwbaarheid van deze huidtesten, afhankelijk van de type reactie, soms zeer laag is en een negatieve huidtest een geneesmiddel niet uitsluit als een mogelijk causaal allergie-veroorzakend geneesmiddel.

- sIgE (type I allergie): weinig specifiek, weinig sensitief; eenvoudig toepasbaar; minimaal 1 maand na de gemelde reactie
- SPT: zeer specifiek, niet sensitief (6,9%-kinderen); eenvoudig

- IDT: minder specifiek; grotere sensitiviteit (afhankelijk van specifiek geneesmiddel); moeilijker en verhoogd risico
- Plakproeven: zeer specifiek, weinig sensitief; eenvoudig.
- LTT (Lymfocyten transformatie test): in specialistische centra mogelijk bij ernstige type IV reacties

Bij **niet-ernstige directe en indirecte (huid) reacties** bestaat in de literatuur discussie omtrent de noodzaak van het verrichten van in huidtesten; actuele literatuur adviseert bij kinderen in deze situatie **direct** een provocatietest te doen gezien de lage a priori kans op een ernstige IgE-gemedieerde reactie.

Voor **vertraagde type IV reacties** kunnen plakproeven ('patch'-testen) met het suspecte medicijn een relatief veilig alternatief vormen. Deze proeven hebben een hoge mate van specificiteit, maar variabele sensitiviteit, afhankelijk van de aard van de primaire reactie en het veroorzakende medicijn. Voor kinderen zijn deze testen nog niet gevalideerd

#### **Geneesmiddelprovocatietesten (DPT).**

Deze testen zijn de gouden standaard voor het aantonen of uitsluiten van het causale verband tussen een geneesmiddel en de reactie van de patiënt. Hiermee worden tekenen van DHR geobjectiveerd dan wel de diagnose verworpen. Daarnaast kunnen provocatietesten verrichten worden om kruisreactiviteit uit te sluiten en een alternatief geneesmiddel te vinden. DPT zijn hiermee een effectief middel om patiënten te "delabelen". DPT kunnen gebruikt worden bij directe en vertraagde DHR bij kinderen. DPT zijn niet zonder risico en altijd slechts na uitgebreide analyse zinvol door een hierin ervaren team van deskundigen getraind in de opvang- en behandel mogelijkheden in geval optredende anafylaxie (volgens APLS-scholing).

Bij een eerdere verdenking op een ernstige niet-IgE-gemedieerde geneesmiddelenallergie (SCAR) is er een contra-indicatie voor het verrichten van een geneesmiddelenprovocatie gezien de kans op

een recidief. Het testen van alternatieve medicatie bij een eerdere SCAR wordt alleen overwogen na multidisciplinair overleg in een academisch centrum.

### Uitvoering/protocollen provocatietest

Voor de uitvoer van een provocatietest verwijzen wij naar het hoofdstuk 7. Specifiek voor het verrichten van provocatietesten met geneesmiddelen is het van belang een risicostratificatie te maken betreffende hoge dan wel lage risicopatiënten met directe of vertraagde type reacties. Observatieduur na een geneesmiddelen-provocatietest: minimaal 1-3 uren, zo nodig langer, afhankelijk van de tijdsrelatie van de anamnestiche reactie langer. Een test wordt positief afgegeven als de objectieve reacties corresponderen met de initieel vastgelegde reacties en passen bij een geneesmiddelen-overgevoeligheid. Voor **ernstige directe (verdacht voor type I) reacties** kunnen de DPT in daartoe gespecialiseerde centra uitgevoerd worden. Bij **niet-ernstige directe type I reacties** kan dus zonder voorafgaande diagnostiek direct een DPT worden verricht in hiermee ervaren centra. Bij **vertraagde type IV reacties**, wordt een eendaagse provocatie als voldoende sensitief beschouwd.

Algemeen geldt, dat orale provocatie de voorkeur heeft boven subcutane of intraveneuze provocatie in verband met een lager risico op ernstige reacties. Er is geen consensus betreffende specifieke provocatie protocollen. Voor het tot nu toe voor kinderen geadviseerde en uitgewerkte protocol doseerschema voor DPT, zie tabel 18.4.

### Behandeling/preventie

Primaire therapie bij een geneesmiddelenreactie is het stoppen van het betreffende verdachte geneesmiddel. Indien de reactie mild is en het bewuste medicament niet gestopt kan worden (zeer strenge indicatie en geen geschikt alternatief middel beschikbaar), kan in overleg met de patiënt en hoofdbehandelaar overwogen worden onder strikte klinische monitoring dóór te behandelen. Naast het stoppen van het verdachte geneesmiddel is symptomatische therapie aangewezen: in geval een huidreactie in kader van een vertraagd type IV reactie is de intensiteit afhankelijk van de ernst van de reactie. Zo volstaat bij een mild MPE vaak topicale corticosteroiden naast een niet-sederend tweede generatie antihistaminicum. Systemische corticosteroiden zijn meestal alleen nodig in geval een ernstig en uitgebreid exantheem met intense jeuk of in het kader van behandeling van SCAR (DRESS/ SJS/TEN/AGEP). Bij anafylaxie is spoedbehandeling aangewezen volgens de richtlijn herkenning en behandeling van anafylaxie bij kinderen.

Een DHR heeft soms langdurige invloed op gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven en angst voor (opnieuw) een allergische reactie. Preventie bestaat hierin dat de patiënt schriftelijke informatie meekrijgt over alle gegevens van het schadelijke geneesmiddel en een lijst met mogelijk kruisreagerende geneesmiddelen. Deze wordt gedocumenteerd in een allergiepaspoort of in een medical alert ketting, het EPD en in de correspondentie naar de huisarts, andere betrokken hulpverleners, apotheek en eventueel tandarts. Premedicatie met een antihistaminicum dan wel (systemisch) corticosteroid bij gesensibiliseerde patiënten wordt niet aanbevolen; wetenschappelijk bewijs omtrent het effect

Tabel 18.4: voorbeeld van protocol doseerschema DPT

Route	Directe overgevoelighedsreacties		Vertraagde reacties
	Lage waarschijnlijkheid DHR		Hoge waarschijnlijkheid DHR
Oraal	25% dagdosis; na 60 min 75% dagdosis	Elke 30 min steeds 1% - 10% - 50% en 100% dagdosis in 30 min	25% dagdosis; na 60 min 75% dagdosis

hiervan ontbreekt. Voor ernstige reacties bestaat een wettelijke meldplicht (*via [ww.lareb.nl](http://www.lareb.nl)*).

### Desensitisatie behandeling

Indien een patiënt een relatief hoog risico heeft op DHR, maar geen adequaat alternatief geneesmiddel beschikbaar is bij sterke behandelindicatie, kan desensitisatie ofwel inductie van geneesmiddel-tolerantie overwogen worden. Om tolerantie-inductie te bereiken, wordt deze behandeling vaak succesvol toegepast in gespecialiseerde centra onder strikte klinische monitoring. Dit geldt voor zowel IgE- als niet-IgE gemedieerde geneesmiddelenallergieën. Desensitisatie wordt vooral toegepast bij chemotherapeutica, monoklonale antilichamen en antibiotica.

### Referenties

- Audicana MT et al. Spanish Society of Allergology and Clinical Immunology (SEAIC) Vision of Drug Provocation (Drug Allergy Committee). *J Investig Allergol Clin Immunol* 2021;31:385-403.
- Blanca-Lopez N et al. An EAACI Task Force report on allergy to beta-lactams in children: Clinical entities and diagnostic procedures; *Ped Allergy Immunol* 2021;32:1426-36.
- Boer de M et al. The Dutch Working Party on Antibiotic Policy (SWAB) guideline for the approach to suspected Antibiotic Allergy, april 2022. *Aanpak bij vermoeden van antibiotica allergie - Algemene informatie | SWAB*
- Brockow K, Arden-Jones MR, Mockenhaupt M et al. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy* 2019;74:14-27.
- Gomes ER et al. Drug hypersensitivity in children: report from the pediatric task force of the EAACI Drug Allergy Interest Group. *Allergy* 2016;71:149-61.
- Macy E. Addressing the epidemic of antibiotic “allergy” over-diagnosis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2020;124: 550-7.
- Romano A et al. Towards a more precise diagnosis on hypersensitivity in beta-lactams- a EAACI position paper. *Allergy* 2020;75:1300-15.

## 19

# Eosinofiele gastro-intestinale ziekten

*Annemarie Oudshoorn en Daniëlle Hendriks*

## Inleiding

Eosinofiele leukocyten komen normaliter niet in de oesofagus voor en in wisselende mate in de rest van de tractus digestivus. Eosinofiele infiltratie van de gastro-intestinale mucosa kan op kinderleeftijd ontstaan bij ontsteking geassocieerd met hypersensitiviteit (IgE-gemedieerde allergie), gastro-oesofageale refluxziekte, infecties (m.n. parasitair), coeliakie, inflammatoire darmziekten, hypereosinofiel syndroom (HES; zowel een hypereosinofilie in het perifere bloed van  $\geq 1,5 \times 10^9/l$  als in de eindorganen), reactie op geneesmiddelen, graft-versus-host ziekte en auto-immuun colitis. Indien bovenstaande ziekten uitgesloten zijn en het ontstekingsinfiltraat in de lamina propria gedomineerd wordt door eosinofiele granulocyten, spreekt men van Eosinofiele Gastro-Intestinale Ziekten (EGIZ; NB Engelse term EGIDs). In deze groep onderscheidt men eosinofiele oesofagitis (EoE), eosinofiele gastro-enteritis (EGE) en eosinofiele colitis (EC). De koemelkeiwit geïnduceerde proctocolitis bij de jonge zuigeling valt niet onder EGIZ.

In de begin jaren negentig werden de eerste gevallen van EGIZ als aparte ziekte beschreven en in de afgelopen jaren neemt de incidentie van deze ziektebeelden over de gehele wereld toe, deels agv betere herkenning. Van de EGIZ komt de eosinofiele oesofagitis het meest voor. De incidentie van EoE bij kinderen in Nederland is 1,9-2,1 per 100.000 inwoners. In de USA zijn de volgende prevalentiecijfers gepubliceerd: Eosinofiele Oesofagitis (EoE) 22,7-30,7/100.000 kinderen; Eosinofiele gastritis (EG) 1,5-6,4/100.000; Eosinofiele Gastro-enteritis (EGE) 2,7-8,3/100.000 en Eosinofiele Colitis (EC) 1,7-3,5/100.000.

## Pathofysiologie

De eosinofiele gastro-intestinale ziekten (EGIZ) hebben diverse klinisch-histologische kenmerken en worden zeer waarschijnlijk veroorzaakt door verschillende pathogenetische mechanismen. Er lijkt sprake van een complexe wisselwerking tussen genetische (ca. 20%) en omgevingsfactoren (ca. 80%). In tegenstelling tot EoE zijn er weinig data over EGE en EC; er zijn geen RCTs of gepubliceerde richtlijnen. Circa tweederde van de patiënten met EGIZ hebben een atopische aanleg, met een beduidend hogere incidentie van astma, allergische rhinitis, eczeem en voedselallergie in vergelijking met de algemene bevolking.

In Genome-wide association studies (GWAS) zijn thymic stromal lymphopoietine (TSLP) en calpain 14 (CAPN14) gen polymorfismen aangetoond in het ontwikkelen van EoE. TSLP, een cytokine welke door oesofagus epitheelcellen wordt uitgescheiden, induceert een Th2-type immuunrespons en darminflammatie. CAPN14 wordt voornamelijk geproduceerd door oesofagus epitheelcellen en verhoogd de epitheliale permeabiliteit. Systematische microarray analyse studies laten overexpressie van diverse Th2-type cytokines zien, zoals eotaxine-3, IL-4, IL-5 en IL-13, alsook fibrose stimulerende cytokines, als TGF- $\beta$  en periostin. Daarnaast was de expressie van adhesie moleculen zoals desmogleine-1 en filaggrine verminderd. Wat betreft de omgevingsfactoren is aangetoond dat geboorte middels een keizersnede, blootstelling aan antibiotica (waardoor intestinale dysbiose) en huisdieren op de jonge kinderleeftijd en het wonen in een geïndustrialiseerde land het risico op het ontwikkelen van EoE vergroot.

## I. Eosinofiele oesofagitis (EoE)

Sinds de eerste beschrijving van eosinofiele oesofagitis in 1977 is er een exponentiële toename van artikelen over de klinische en endoscopische verschijnselen, de onderliggende pathofysiologie en de therapie. In de meest recente richtlijn van de ESPGHAN (European Society of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) wordt de volgende definitie gegeven: "Eosinofiele oesofagitis is een chronische, immuun-gemedieerde, klinisch-pathologische aandoening van de slokdarm, welke klinisch gekenmerkt wordt door symptomen gerelateerd aan disfunctie van de slokdarm en histologisch gekenmerkt door de aanwezigheid van minimaal 15 eosinofiele granulocyten per 400× microscopisch veld in de bipten." De ziekte is beperkt tot de slokdarm en andere oorzaken van eosinofilie moeten zijn uitgesloten, met name gastro-oesofageale reflux. Er wordt een prevalentie van 50 per 100.000 kinderen en een jaarlijkse incidentie van 10 per 100.000 kinderen gerapporteerd (Amerikaanse en Australische data); 65-75% van hen zijn jongens. In Nederland is de incidentie gestegen van 0,01 per 100.000 in 1996 naar 1,9-2,1 kinderen per 100.000 inwoners in 2019.

T.a.v. de pathofysiologie bij EoE leken er sterke aanwijzingen dat bij een deel van de patiënten inhalatieallergenen in plaats van voedselallergenen het etiologisch agens zijn gezien de seizoensvariatie in klachten. Echter bij een meta-analyse van 18 retrospectieve studies met ruim 16000 patiënten in 2015 werd seizoensvariatie niet duidelijk aangetoond.

### *Klinische verschijnselen*

De meeste symptomen van EoE zijn vergelijkbaar met die van gastro-oesofageale reflux ziekte (GORZ). Wanneer klachten van GORZ persisteren ondanks adequate dosering protonpompremmers (PPI's) moet men de diagnose EoE overwegen. (NB een klein percentage van patiënten met EoE reageert wel op PPI's, vanwege hun anti-inflammatoire werking naast die van de zuurremming). De symptomen op de kinderleeftijd variëren per leeftijdsgroep. Jonge kinderen presenteren zich veelal met voedingsproblemen zoals braken, regurgitatie, voedselweigering, en

soms failure to thrive, waarbij multidisciplinaire behandeling/interventie geen succes heeft. Schoolkinderen hebben last van braken, regurgitatie, pijn op de borst en/of chronische buikpijn, terwijl adolescenten meestal symptomen hebben vergelijkbaar met die van volwassenen, namelijk dysfagie, aangepaste eetgewoonten en herhaaldelijke voedselimpactie in de slokdarm. De meeste kinderen met EoE en/of hun gezinsleden hebben een atopische constitutie.

### *Aanvullende diagnostiek*

De diagnose EoE wordt gesteld met behulp van endoscopisch onderzoek (duodenoscopie) en histologisch onderzoek van minimaal 2 bipten op drie niveaus (proximaal, midden en distaal). Kenmerkende macroscopische bevindingen zijn longitudinale groeven of multipele concentrische mucosale ringen (oesofageale trachealisatie), witte plaques of exsudaten (welke microabcessen van eosinofielen zijn) of vernauwing van de oesofagus. Circa 10% van de kinderen heeft macroscopisch geen afwijkingen. Histologisch onderzoek toont een verhoogd aantal eosinofielen in de slokdarm van tenminste 15 eo's per gezichtsveld (400 x vergroting) zonder eosinofilie in maag of duodenum. Aanvankelijk werd gedacht dat het een voedselallergie was doch onderzoek heeft aangetoond dat IgE-RAST, huidplak- en/of huidpriktesten geen richting geven aan het oorzakelijk agens.

### *Therapie*

De ESPGHAN adviseert in de meest recente richtlijn EoE diëtetaire (verdient de voorkeur) of medicamenteuze behandeling (Zie ook tabel 19.1). Elke interventie moet geëvalueerd worden d.m.v. een duodenoscopie.

Diëtetaire behandeling bij kinderen dient 8 tot 12 weken gevolgd te worden. Vroeger werd een strikt dieet met elementaire voeding (op basis van vrije aminozuren) of een uitgebreid eliminatiedieet (empirisch met eliminatie van de meest voorkomende agentia te weten koemelk, tarwe, kippenei, soja, pinda, noten en vis/schaal/schelpdieren). Het huidige behandeladvies is een dieet vrij van alleen (dierlijk) melkeiwit of in



Tabel 19.1 Mogelijkheden voor behandeling van Eosinofiele Oesofagitis

Diëtetair	Medicamenteus	Dilatatie
<p><b>Eerste keuze:</b> (dierlijk) melkeiwitvrij dieet of in combinatie met tarwevrij dieet</p> <p>Duur: 8-12 weken</p>	<p><b>Lokale corticosteroiden:</b> Fluticason 2 dd 1-2 puffjes van 125-250 µg doorslikken; tot 30 min erna niet eten of drinken</p> <p>Duur: 8-12 weken</p>	In geval van strictuur
<p><b>Tweede keuze:</b> Eliminatiedieet "Four-food": vrij van melk, soja, tarwe en kippenei "Six-food": vrij van melkeiwit, kippenei-eiwit, soja, tarwe, pinda, noten, vis, schaal- en schelpdieren</p> <p>Duur: 8-12 weken</p>	<p><b>Lokale corticosteroiden:</b> Budesonide viskeus 2 dd 250-500 µg respules opgelost in sucralose; tot 30 min erna niet eten of drinken</p> <p>Duur: 8-12 weken</p>	
<p><b>Elementair dieet</b> = op basis van vrije aminozuren</p> <p>Duur: 8-12 weken</p>	<p><b>Lokale corticosteroiden:</b> Budesonide smelttablet &lt; 10 jr 2 dd 0,5 mg of 1dd1mg &gt; 10 jr 2 dd 1 mg (max 4 mg/dag)</p> <p><b>Systemische steroiden</b> (alleen bij refractaire EoE) Prednison gedurende 4 weken 1 mg/kg/dag in 1 dd (max 40 mg); daarna afbouwen in 8 weken</p>	

combinatie met tarwevrij dieet, aangezien melk en tarwe in de praktijk in NL de meest voorkomende agentia zijn. De behandeling wordt per individu bepaald; intensieve begeleiding door een ervaren diëtist is tijdens het gehele behandeltraject van groot belang. Na 8 tot 12 weken wordt het effect geëvalueerd door middel van een duodenoscopie. Bij het bereiken van remissie is het advies het dieet te continueren; EoE is een chronische aandoening. Bij uitblijven van herstel kan gekozen worden voor verdere eliminatie naar 4FED of 6FED, of medicamenteuze behandeling. Bij toepassen van een 4FED of 6FED volgt een stapsgewijze reïntroductie van de verschillende voedingsmiddelen volgens een bij voorkeur vast schema telkens gekoppeld aan evaluatie door middel van duodenoscopie.

In het geval van het niet willen/kunnen volgen of het /niet succesvol zijn van een dieet kan

medicamenteuze behandeling met lokale corticosteroiden worden aangewend (zie tabel 19.1). Ook de medicamenteuze behandeling wordt na 8 tot 12 weken geëvalueerd door middel van een duodenoscopie. Na 6 maanden kan de dosis eventueel gehalveerd worden. Langdurige behandeling is nodig vanwege grote recidief kans bij staken van dieet of medicatie. Bij refractaire EoE kunnen systemische steroiden noodzakelijk zijn. Studies met orale cromoglicinezuur en montelukast hebben aangetoond dat deze niet tot remissie leiden.

Bij stricturen moet dilatatie verricht worden. Gezien de complexiteit van eosinofiele oesofagitis dient de behandeling bij voorkeur door een kinderarts-MDL met ervaring op het gebied van EoE plaats te vinden.

## Nieuwe ontwikkelingen

De laatste jaren wordt er onderzoek gedaan naar de effectiviteit van biologicals bij EoE, zowel bij volwassenen als kinderen. In fase 2 RCT's bij kinderen zijn de volgende biologicals getest: mepolizumab en reslizumab (anti-IL5/IL5-receptor; eosinofielen activatie) en losartan (TGF $\beta$ -1). Bij volwassenen zijn er ook fase 2 RCT's gepubliceerd met benralizumab (IL5R), omalizumab (IgE; activatie van mestcellen) en dupilumab (IL-4R; onderhouden van T-helper 2 cel ontstekingsproces). Deze studies tonen in wisselende mate effectiviteit op de eosinofiele infiltratie van de mucosa aan, doch zijn teleurstellend in het effect op de klachten. Momenteel worden Integrin  $\alpha$ 4 $\beta$ 7 en eotaxine-1, 2 & 3 in preklinische trials getest.

## II. Eosinofiele gastro-enteritis (EGE)

Eosinofiele gastro-enteritis (EGE) werd in 1937 voor het eerst door Kaijser beschreven als een heterogene groep ziekten, gekenmerkt door buikpijn en intestinale eosinofilie. De term EGE is misleidend aangezien de maag en dunne darm apart of gezamenlijk aangedaan kunnen zijn. In 25-75% van de gevallen is er sprake van atopie. Eosinofiele intestinale inflammatie komt secundair voor bij inflammatoire darmziekten (IBD), coeliakie, auto-immuunziekten, geneesmiddelenreacties, bacteriële (bijvoorbeeld *Helicobacter gastritis*) en parasitaire (*Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*) infecties, hypereosinofiel syndroom en na orgaantransplantatie van solide organen. Deze ziekten dienen uitgesloten te zijn wil men kunnen spreken van EGE.

### Klinische verschijnselen

De meest gebruikelijke klachten zijn misselijkheid, braken, buikpijn, diarree, intestinaal bloedverlies en groeivertraging. Bij diepe infiltratie kunnen ascites, motiliteitsproblemen (o.a. vertraagde maaglediging) en obstructie optreden. Als gevolg van de aspecifieke klinische symptomen van EGE kan onterecht de diagnose prikkelbare darmsyndroom (IBS), (functionele) dyspepsie, pancreatitis of acute appendicitis worden gesteld.

### Aanvullende diagnostiek

Afhankelijk van de uitgebreidheid van eosinofiele infiltratie van de darmwand kan bij laboratoriumonderzoek aanwijzingen gevonden worden voor ferriprievie anemie, malabsorptie en proteïn-losing enteropathie (hypoalbuminemie met verhoogd alfa-1-antitrypsine gehalte in een fecesportie). Sensibilisatie voor voedselallergenen (variabel, 25-75%), een verhoogd IgE en perifere eosinofilie (50-100% van de gevallen) kunnen aanwezig zijn, maar zijn niet nodig voor de diagnose. Bij endoscopisch onderzoek worden grove plooiën in maag of dunne darm gezien met hyperemie en erytheem van het slijmvlies en focale erosies of ulceraties. Histologisch onderzoek toont infiltratie van het slijmvlies met respectievelijk meer dan 30 eosinofielen per gezichtsveld in de maag en meer dan 50 in het duodenum. Het dunne darmslijmvlies kan vlokatrofie vertonen. Vanwege het focale karakter van de aandoening moeten multiële biopsies worden genomen.

### Therapie

In eerste instantie kan men dieet toepassen zoals bij EoE, maar de resultaten zijn erg variabel. In tweede instantie wordt behandeling met lokale (budesonide) of systemische corticosteroïden (prednison) geadviseerd, met als keerzijde dat langdurige behandeling met systemische corticosteroïden schadelijke bijwerkingen kan hebben. Bij sommige patiënten is montelukast (leukotriënenantagonist) al dan niet in combinatie met cromoglicinezuur (mestcelstabilisator) of ketotifen (antihistaminicum met anti-inflammatoire werking) met succes gebruikt. In extreme gevallen kan men immunosuppressiva (bijvoorbeeld azathioprine, tacrolimus of ciclosporine) of intraveneuze voeding toedienen. De prognose is onzeker en recidieven komen frequent voor. Tot 65% van de patiënten met EGE reageert niet of slechts deels op de behandeling.

## III. Eosinofiele colitis (EC)

Eosinofiele colitis moet onderscheiden worden van koemelkeiwit geïnduceerde proctocolitis op de zuigelingenleeftijd. EC wordt gekenmerkt

door eosinofiele infiltratie van het colon en wordt secundair gezien bij parasitaire infecties (*Ascaris lumbricoides*, *Enterobius vermicularis*), IBD (met name Crohnse colitis), geneesmiddelgeïnduceerde colitis (carbamazepine, rifampicine, NSAIDs), hypereosinofiel syndroom en auto-immun bindweefselziekten (sclerodermie, polymyositis en dermatomyositis). Idiopathische eosinofiele colitis bij kinderen en adolescenten lijkt gerelateerd aan hypersensitiviteit, als T-lymfocyt gemedieerde (niet-IgE-gemedieerd) allergie. In een aantal gevallen kan EC een vroege vorm van IBD blijken te zijn.

### *Klinische verschijnselen*

Bij kinderen en adolescenten zijn bloederige diarree, buikpijn, anorexie, groeivertraging, gewichtsverlies en proteïn-losing enteropathie beschreven; een enkele keer wordt een volvulus of invaginatie gezien. Het beloop van EC heeft grotendeels een chronisch, recidiverend karakter.

### *Aanvullende diagnostiek*

Laboratoriumonderzoek kan hyponatriëmie (ten gevolge van diarree), hypoalbuminemie en/of anemie tonen. Het fecale alfa-1-antitrypsinegehalte en fecaal calprotectine kan verhoogd zijn, en ook een verhoogd aantal eosinofielen in het perifere bloed. Bij endoscopie wordt erytheem, oedeem en lymfonodulaire hyperplasie aangetroffen; histologisch onderzoek toont focale aggregatie van eosinofielen en soms reuscellen.

### *Therapie*

Bij de behandeling van EC zijn vaak medicijnen noodzakelijk aangezien eliminatiediëten niet effectief of te belastend zijn voor de patiënt. Naast corticosteroiden (budesonide en prednison) is effect beschreven van antihistaminica, leukotrieënenreceptor- antagonist (montelukast) en biologicals (omalizumab), doch is door het zeldzaam voorkomen van EC alleen in case reports gepubliceerd.

### *Koemelkeiwit geïnduceerde proctocolitis*

Koemelkeiwit geïnduceerde proctocolitis komt voor in het eerste levensjaar en behoort officieel niet tot de EGIZ. Het wordt klinisch gekenmerkt door een blakende zuigeling met regelmatig helderrood rectaal bloedverlies. Eliminatie van koemelk- of soja-eiwitten, en bij borstgevoede kinderen eliminatie uit de voeding van de moeder, leidt altijd tot remissie. Meestal zijn sterk gehydrolyseerde voedingen hierbij voldoende, soms is een aminozuurpreparaat noodzakelijk. Het bloedverlies verdwijnt in het algemeen een paar dagen na eliminatie; later (na circa 6 maanden) kan de koemelk of soja zonder problemen weer gereïntroduceerd worden.

### **Referenties**

- A Papadopoulou, S Koletzko, R Heuschkel, J A Dias, K J Allen, S H Murch, S Chong, F Gottrand, S Husby, P Lionetti, M L Mearin, F M Ruemmele, M G Schäppi, A Staiano, M Wilschanski, Y Vandenplas; ESPGHAN Eosinophilic Esophagitis Working Group and the Gastroenterology Committee. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:107-18.
- Arias Á, Pérez-Martínez I, Tenías JM, Lucendo AJ. Systematic review with meta-analysis: the incidence and prevalence of eosinophilic oesophagitis in children and adults in population-based studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:3-15.
- Hirano I, Furuta G. Approaches and Challenges to Management of Pediatric and Adult Patients With Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2020;158:840-51.
- Jensen ET, Martin CF, Kappelman MD, Dellon ES. Prevalence of eosinophilic gastritis, gastroenteritis, and colitis: estimates from a national administrative database. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2016;62:36-42.
- Licari A, Votto M, D'Auria E, Castagnoli R, Caimmi SMA, Marseglia GL. Eosinophilic Gastrointestinal Diseases in Children: A Practical Review. *Current Pediatric Reviews* 2020;16:106-14.
- Mansoor E, Cooper GS. The 2010-2015

prevalence of eosinophilic esophagitis in the USA: A population-based study. *Dig Dis Sci* 2016;61:2928-34.

Mehta P and Furuta G. Eosinophils in Gastrointestinal disorders – eosinophilic gastrointestinal diseases, celiac disease, inflammatory bowel diseases and parasitic infections. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015;35:413-37.

O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT, Rothenberg ME. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology* 2018;154:333–45.

de Rooij WE, Barendsen ME, Warners MJ, van Rhijn BD, Verheij J, Bruggink AH, Bredenoord AJ. Emerging incidence trends of eosinophilic esophagitis over 25 years: Results of a nationwide register-based pathology cohort. *Neurogastroenterol Motil* 2021;33:e14072.

Steinbach E, Hernandez M, Dellon E. Eosinophilic Esophagitis and Eosinophilic Gastrointestinal Diseases : Approach to diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6:1483-95.

# Acute FPIES - Food protein induced enterocolitis syndrome

*Eva Koffeman, Irene Kok, Olga Benjamin en Anders van Thuijl*

## Inleiding

Acute Food Protein Induced Enterocolitis Syndrome (FPIES) is een niet-IgE-gemedieerde voedselallergie met een potentieel ernstig beloop. Acute FPIES presenteert zich typisch op de zuigelingenleeftijd met herhaaldelijk braken dat begint ongeveer 1 tot 4 uur na inname van een specifiek allergeen. Dit in tegenstelling tot IgE-gemedieerde reacties die doorgaans sneller na inname plaatsvinden. Het braken wordt vaak gezien in combinatie met extreme lethargie, bleekheid en hemodynamische instabiliteit. In sommige gevallen raakt de patiënt in een hypovolemische shock. Bij ernstige acute FPIES-reacties kunnen metabole acidose, methemoglobinemie en elektrolytstoornissen optreden. FPIES-reacties ontstaan wanneer een nieuw allergeen wordt toegevoegd aan het dieet of wanneer het volume van het allergeen wordt uitgebreid. Een patiënt kan FPIES hebben voor één of meerdere allergenen in de voeding. In Nederland is koemelk-geïnduceerde FPIES de meest voorkomende vorm van FPIES, maar ook andere (niet typische) allergenen komen regelmatig voor. Voorbeelden van andere allergenen die FPIES kunnen uitlokken zijn pinda, kippenei, granen (o.a. rijst), fruit en vis. Over de prevalentie van acute FPIES zijn nog weinig data beschikbaar; de enige data komen voort uit een prospectieve geboortecohort studie verricht in Israël. Deze studie vond een prevalentie van FPIES met koemelk bij zuigelingen van 0,34% (3 per 1000 pasgeborenen in één ziekenhuis). Dezelfde studie laat zien dat FPIES een gunstige prognose heeft; vrijwel iedere patiënt ontwikkelt tolerantie in de eerste levensjaren.

## Pathofysiologie

De pathofysiologie van acute FPIES is nog onvoldoende

helder. Klinisch is er sprake van specifieke voedselreacties, het is per patiënt helder welk voedingsmiddel een FPIES-reactie veroorzaakt en welke niet. Bovendien zijn deze reacties consequent en reproduceerbaar. Omdat de kliniek niet past bij IgE-gemedieerde voedselallergie en omdat er meestal ook geen allergeenspecifiek IgE wordt gevonden, wordt gesproken van een niet IgE-gemedieerde voedselallergie. Wel is opvallend dat er vaak atopie in de familie van FPIES-patiënten zit en dat veel FPIES-patiënten zelf ook atopisch zijn. Het lijkt erop dat een verhoogde darmpermeabiliteit en dus een verminderde barrière een rol spelen in de pathofysiologie. Mogelijk wordt de darm beschadigd door immuunreacties. Aanvankelijk richtte onderzoek bij FPIES zich voornamelijk op het cellulaire (specifieke) immuunsysteem, maar of antigeen-specifieke T-cellen echt van belang zijn bij FPIES staat ter discussie. Wel lijken regulatoire T-cellen een rol te spelen bij de inductie van tolerantie. Inmiddels is ook het aangeboren immuunsysteem in de darm onderwerp van onderzoek bij FPIES. Een andere gedachte is dat niet alleen de darm, maar ook het neurologische systeem van invloed zijn op de reacties. Omdat ondansetron goed helpt, is de gedachte ontstaan dat serotonine als boodschapper in de darm-hersen-as van belang is. Hoe de schade ook begint, deze leidt uiteindelijk tot oedeem van de darmmucosa, atrofie van de villi en diffuse infiltratie van inflammatoire cellen, zoals gemeten in duodenum, ileum en colon. Er wordt gedacht dat dit vervolgens leidt tot de verplaatsing van vocht naar het lumen, wat leidt tot braken, diarree en hypovolemie.

## Diagnostiek

De diagnose acute FPIES kan gesteld worden op

basis van klinische criteria (zie tabel 20.1). Er dient altijd sprake te zijn van het major criterium: braken 1-4 uur na ingestie van het verdachte allergeen en dit dient gepaard te gaan met tenminste 3 minor criteria zoals genoemd in tabel 20.1. Belangrijk is dat huidafwijkingen of respiratoire symptomen een acute FPIES per definitie uitsluiten. In dat geval dient gedacht te worden aan een IgE-gemedieerde anafylaxie. Indien aan de gestelde criteria voor FPIES wordt voldaan is de diagnose rond en bestaat er geen indicatie voor het verrichten van een voedselprovocatietest om de diagnose te stellen. Wel wordt geadviseerd om sensibilisatieonderzoek tegen het uitlokkende allergeen te verrichten; bij typische acute FPIES is dit sensibilisatie onderzoek negatief; indien het positief is kan er sprake zijn van atypische FPIES. Er is beschreven dat kinderen met atypische FPIES later tolerantie ontwikkelen dan kinderen met typische FPIES. In de groep met atypische FPIES

bestaat er bovendien een verhoogd risico dat het klinisch beeld van FPIES in de toekomst overgaat in IgE-gemedieerde reacties op het uitlokkend allergeen. Bij provocaties wordt bij atypische FPIES daarom een aangepast provocatieschema gevolgd.

## Behandeling

### Acute reactie

Een acute FPIES-reactie kan, vanwege het grote vochtverlies in korte tijd, leiden tot een hypovolemische shock. Daarom dient een reactie snel worden te behandeld. Bij milde reacties kan gestart worden met een orale gift Ondansetron om het braken te verminderen. Bij ernstig braken kan het nodig zijn om intraveneuze rehydratie op te starten. Adrenaline is niet effectief bij een klassieke FPIES-reactie.

**Tabel 20.1: Diagnostische criteria voor Acute FPIES**

Major criterium
<ul style="list-style-type: none"><li>• Braken 1-4 uur na ingestie voedingsmiddel EN het ontbreken van klassieke IgE-gemedieerde huidafwijkingen en respiratoire klachten</li></ul>
Minor criteria
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Opnieuw herhaaldelijk braken bij ingestie van hetzelfde voedingsmiddel</li><li>2. Herhaaldelijk braken 1-4 uur na ingestie van een ander voedingsmiddel</li><li>3. Extreme lethargie na ingestie</li><li>4. Extreme bleekheid na ingestie</li><li>5. Noodzaak tot SEH-bezoek</li><li>6. Noodzaak tot intraveneus vocht</li><li>7. Diarree binnen 24 uur na ingestie (meestal binnen 5-10 uur)</li><li>8. Hypotensie</li><li>9. Hypothermie</li></ol>

De diagnose acute FPIES kan gesteld worden indien er sprake is van in ieder geval het major criterium en tenminste 3 minor criteria.



## Noodplan

Na de diagnose FPIES is het van belang dat ouders worden geïnformeerd over het handelen bij een eventuele accidentele ingestie. Het advies is dat ouders Ondansetron in huis hebben, zodat zij dit direct kunnen toedienen indien nodig. Na braken is het nodig om -naast het geven van de medicatie tegen de misselijkheid- het vocht weer aan te vullen door voldoende te drinken. Daarnaast moeten ouders zich ervan bewust zijn dat het een potentieel levensbedreigende aandoening is. Bij aanhoudende klachten, sufheid en aanhoudend braken is het advies om 112 te bellen. Een adrenaline auto-injector behoort in principe niet tot de standaard noodset, maar kan overwogen worden bij patiënten met een atypische FPIES (wel antistoffen aantoonbaar). Het is aan te bevelen ouders een schriftelijk noodplan mee te geven.

## Dieet

Zodra de diagnose FPIES is gesteld is het advies om het bewuste allergeen strikt te vermijden. De eliminatie-adviezen zijn daarin niet anders dan bij een IgE-gemedieerde allergische reactie. Producten met een waarschuwing voor sporen/contaminatie hoeven in principe niet te worden vermeden. Een verschil met IgE-gemedieerde allergieën is dat het allergeen dat de FPIES induceert vaker niet in het rijtje van de klassieke allergenen voorkomt. Het lezen van het etiket op deze 'andere' allergenen vraagt een andere benadering. De diëtist kan ouders hierin adviseren.

Een koemelk-geïnduceerde FPIES komt in Nederland het meeste voor. In de meeste gevallen is dit een reactie op zuigelingenvoeding. Moedermelk is de eerste keuze als alternatief (waarbij moeder meestal geen koemelkvrij dieet hoeft te houden). Lukt dit niet dan kan overgaan worden op een dieet(zuigelingen)voeding op basis van intensief gehydrolyseerde eiwitten (eHF) als melkvervanger om volwaardige inname van eiwitten en micronutriënten te waarborgen. Bij slechts een klein gedeelte van de patiënten verbeteren de klachten onvoldoende op een eHF en is daarom aangewezen op een dieet(zuigelingen)voeding op basis van vrije aminozuren (AA/aminozuurvoeding).

Een FPIES-reactie wordt vaak al op jonge leeftijd ontdekt, wanneer de bijvoeding nog niet, of nog niet volledig, is geïntroduceerd. Dit kan bij ouders leiden tot angst voor verdere introducties. Het advies is om de (uitbreiding van) bijvoeding niet onnodig uit te stellen en deze stapsgewijs thuis te introduceren, bij voorkeur aan het begin van de dag (i.v.m. het vertraagde karakter van de FPIES-reactie). Uitzonderingen hierop zijn voedingsmiddelen die een mogelijke co-allergie hebben met het bekende allergeen. Bij deze voedingsmiddelen kan een klinische introductie worden overwogen. Denk hierbij o.a. aan verschillende graansoorten, vissoorten of peulvruchten. Ondanks eerdere berichten uit de Verenigde Staten over risico van soja-introductie bij patiënten met een koemelk-geïnduceerde FPIES is de ervaring in Nederland dat soja vanaf 12 maanden geïntroduceerd kan worden. Er is geen harde indicatie om deze introductie klinisch uit te voeren. Een allergiediëtist met ervaring met FPIES kan ouders adviseren en begeleiden bij de voortgang van introductie van de bijvoeding.

## Voedselprovocatietesten

Het verrichten van een voedselprovocatietesten is voor het stellen van de diagnose FPIES veelal niet nodig, omdat deze in de meeste gevallen kan worden gesteld op basis van bovenstaande criteria. Wel wordt geadviseerd om een voedselprovocatie test te verrichten wanneer er niet volledig aan de criteria wordt voldaan. Daarnaast is het advies om 12-18 maanden na de laatste reactie een voedselprovocatietest uit te voeren voor het bepalen of een patiënt tolerantie heeft ontwikkeld. Een FPIES-provocatie is een hoog-risico provocatietest omdat er een kans is op het ontstaan van een hypovolemische shock. Het medisch personeel dat de provocatie uitvoert heeft ervaring nodig met FPIES en dient in staat te zijn een acute FPIES-reactie en een anafylaxie op het acute moment van elkaar te onderscheiden zodat de juiste behandeling wordt ingezet. Geadviseerd wordt dergelijke provocaties met een intraveneuze toegang te verrichten, zodat bij een acute reactie direct intraveneus vocht en medicatie kan worden toegediend. In de Leidraad FPIES van de NVK staat verdere informatie over de uitvoering van FPIES-

provocaties. Indien er weinig ervaring is met FPIES wordt geadviseerd om voor de provocaties te verwijzen naar een centrum met meer ervaring.

food allergy. *ImmunoTargets and Therapy* 2021;10:431-46.

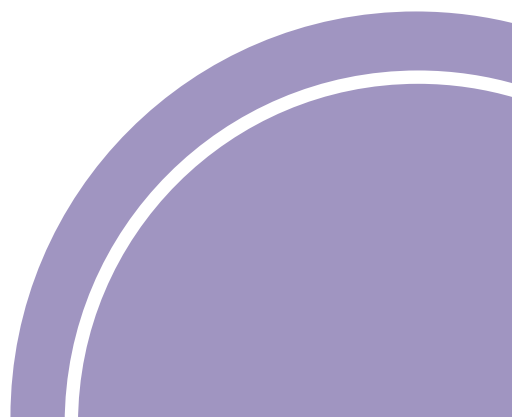
## Referenties

- Berin MC. Advances in understanding immune mechanisms of food protein-induced enterocolitis syndrome. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 2021;126:478-81.
- Caubet JC, Bencharitiwong R, Ross A, Sampson HA, Berin MC, Nowak-Wegrzyn A. Humoral and cellular responses to casein in patients with food protein-induced enterocolitis to cow's milk. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:572-83.
- Goswami R, Blazquez AB, Kosoy R, Rahman A, Nowak-Wegrzyn A, Berin MC. Systemic innate immune activation in food protein-induced enterocolitis syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1885,1896.e9.
- Hoffmann NV, Ahmed A, Fortunato JE. Food protein-induced enterocolitis syndrome: Dynamic relationship among gastrointestinal symptoms, immune response, and the autonomic nervous system. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2021;126:498-505.
- Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: A largescale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:647,53.e1-3.
- Nowak-Wegrzyn A, Chehade M, Groetch ME, Spergel JM, Wood RA, Allen K, et al. International consensus guidelines for the diagnosis and management of food protein-induced enterocolitis syndrome: Executive summary-workgroup report of the adverse reactions to foods committee, american academy of allergy, asthma & immunology. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1111,1126.e4.
- Nowak-Wegrzyn A, Katz Y, Mehr SS, Koletzko S. Non-IgE-mediated gastrointestinal food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135:1114-24.
- Zhang S, Sicherer S, Berin MC, Agyemang A. Pathophysiology of non-IgE-mediated

## **Deel 3**

# Therapie

*Onder redactie van: Joyce Emons & Lonneke Landzaat*



# 21

## Preventie en behandeling van voedselallergie

*Dirk Verhoeven en Ted Klok*

### Preventie van voedselallergie

#### *Inleiding*

Er zijn weinig gebieden waar de inzichten de afgelopen 10 jaar zo radicaal veranderd zijn als de preventie van voedselallergie. In het recente verleden kregen zuigelingen met atopisch eczeem preventieve dieetadviezen, die vooral bestonden uit het uitstellen van de introductie van hoog-allergene voedingsmiddelen tot het 2e of 3e levensjaar. Inmiddels is bekend dat voedselallergie ontstaat door cutane sensibilisatie en preventie juist vroege introductie vereist. Voor pinda, kippenei en koemelk is met de LEAP, EAT, PETIT en SPADE-studies duidelijk bewijs geleverd dat bij kinderen met eczeem het tijdig eten van hoog-allergene voeding de kans op een voedselallergie fors reduceert. Hetzelfde principe van orale tolerantie inductie wordt in studieverband gebruikt bij orale immunotherapie voor voeding voor kinderen met een voedselallergie. Dit betekent dat de preventieve diëten uit het verleden juist het tegenovergestelde effect hebben gehad: de incidentie van pinda- en noten-allergie is in de jaren 2000 gestegen van 0.6 naar 2.2%.

De cutane sensibilisatie hypothese werd ontwikkeld aan het begin van deze eeuw en beschrijft hoe sensibilisatie voor voedselallergenen via de huid ontstaat, vooral bij kinderen met eczeem op basis van een defecte huidbarrière en een gevoelig (atopisch) immuunsysteem. Door de verhoogde doorlaatbaarheid van de huid bereiken bacteriën, irritantia én intacte voedingseiwitten het dermale pro-inflammatoire immuunsysteem. Bij veel kinderen met eczeem leidt dit proces tot allergeen specifieke IgE vorming, bij een deel van de kinderen resulteert dit uiteindelijk in een voedselallergie. Dit mechanisme maakt het ook begrijpelijk dat zuigelingen al op hun eerste orale

blootstelling aan een product, zoals een broodje pindakaas, een allergische reactie kunnen hebben. En dat van de zuigelingen met een primaire voedselallergie ongeveer 90% eczeem heeft. De hypothese beschrijft ook hoe, in tegenstelling tot de sensibilisatie via de huid, tolerantie voor voedselallergenen geïnduceerd wordt in de darm. Op basis van deze hypothese zijn enkele grote trials uitgevoerd, waarbij kinderen met eczeem werden gerandomiseerd tussen vroege of late introductie van pinda of ei (LEAP en PETIT studie). Deze studies toonden een hoge mate van effectiviteit: zelfs als kinderen al gesensibiliseerd waren (en nog geen allergie hadden) verlaagt vroege introductie de kans op voedselallergie aanzienlijk.

Het basisprincipe van de huidige preventie van voedselallergie is dan ook: zo vroeg als bij het ontwikkelingsstadium van het atopische kind past een zo divers mogelijk voedingspatroon introduceren met voorrang voor hoog-allergene voedingsmiddelen. Gezien het bewijs voor de reductie van een IgE gemedieerde allergie voor pinda, ei en koemelk door tijdige introductie van deze voedingsmiddelen, ligt de nadruk bij preventie op deze allergenen. Waarschijnlijk geldt het principe ook voor andere voedingsmiddelen, waarbij vroege introductie van noten dan de meeste winst te halen valt gezien de hoge prevalentie van notenallergie.

#### *Uitgangspunten voor preventie van pinda- en kippenei allergie in Nederland.*

In Nederland wordt de incidentie van een pinda allergie op circa 0.5% geschat. Bij circa 25% van de kinderen treedt in de loop van de tijd spontane tolerantie op, vaak gepaard met afname van specifiek IgE tegen pinda. Een groot gedeelte

(75%) houdt een persisterende pinda allergie. Er zijn twee belangrijke risicofactoren voor het hebben van een pinda-allergie bij introductie: de ernst van eczeem en de leeftijd boven 8 maanden. In Nederland heeft 10-15% van de kinderen tussen 0-3 jaar eczeem. Een positieve familieanamnese voor een voedselallergie is op zichzelf (zonder eczeem) geen significante risicofactor.

Kippenei-allergie is de meest voorkomende IgE gemedieerde allergie in West-Europa: ruim 1% van de kinderen tot 3 jaar heeft deze allergie. In de regel wordt >85% tolerant voor kippenei, vaak voor de leeftijd van 5 jaar. Het merendeel van de kinderen met een kippenei-allergie kan hoogverhit ei (>15 min op >160 graden verhit) wel eten, wat prognostisch ook gunstig is t.a.v. tolerantie ontwikkeling.

#### *Preventie van voedselallergie: vroege introductie advies pinda en kippenei*

In 2017 heeft de sectie Kinderallergologie (SKA) van de NVK een vroeg-introductie advies uitgegeven voor primaire preventie in de eerste lijn:

- Probeer bij alle kinderen voor de leeftijd van 8 maanden pinda en ei te introduceren.
- Om tijdig voldoende bijvoeding te kunnen eten, is het aan te raden bij 4 maanden te starten met bijvoeding volgens de adviezen van de Jeugdgezondheidszorg.
- Bij kinderen zonder eczeem kan dit thuis. Er zijn eenvoudige introductieschema's in 3 stappen beschikbaar via de DAVO-diëtisten (zie referenties).
- Bij kinderen met eczeem kan dit thuis met een 6 stappen opbouwschema (zie referenties), idealiter rond de leeftijd van 6 maanden.

Preventie in de 2e/3e lijn kan overwogen worden bij:

- Eerdere acute systemische (IgE gemedieerde) reacties op voeding
- Ernstig eczeem (met name SCORAD >60) of matig-ernstig eczeem en een leeftijd > 8 maanden.
- Indien er door angst voor introductie, na uitleg,

nog barrières zijn voor thuisintroductie.

#### *Preventie van pinda- en ei allergie in de tweede lijn*

Bij een preventief consult in de 2e / 3e lijn dient er aandacht te zijn voor de volgende items:

- Ernst en behandeling van eczeem; optimaliseer behandeling met een gepast topicaal steroïd en een finger tip unit (FTU) smeerschema.
- Inventarisatie van eerdere acute allergische reacties op voeding. Bepaal sensibilisatie voor voedingsmiddelen die verdacht zijn voor een IgE gemedieerde reactie.
- Gebruik van dieetvoeding (koemelkvrij); zo nodig advies geven om deze producten weer te introduceren om het risico op een IgE gemedieerde allergie te reduceren als er niet eerder acute reacties zijn waargenomen.
- Sensibilisatieonderzoek voor pinda en kippenei, bij voorkeur met een huidtest vanwege de hogere positief voorspellende waarde; serologie is ook mogelijk maar zal meer vals positieve uitslagen geven.

Sensibilisatieonderzoek heeft een beperkte geldigheid, ook na het verrichten ervan kan een nieuwe allergie ontstaan. Bij negatief sensibilisatieonderzoek is het advies om alle geteste producten zo snel mogelijk te introduceren, omdat sensibilisatie-onderzoek een momentopname is. Dit houdt in dat de screening van te testen voedingsmiddelen beperkt moet zijn: pinda, ei en koemelk bij gebruik dieetvoeding. Indien screening voor noten gewenst is kan dat beter in een later stadium plaatsvinden, om de tijd tussen testen en introduceren van deze voeding zo kort mogelijk te houden.

#### *Timing van het preventieve consult*

Gezien de beperkte geldigheid van het sensibilisatie-onderzoek is evaluatie pas zinvol als er met bijvoeding gestart is en er voldoende bijvoeding gegeten wordt. Het starten van hoog-allergene bijvoeding als de wekelijkse intake niet gegarandeerd kan worden kan een averechts effect hebben, omdat er bij het eten ook altijd enige cutane sensibilisatie plaats kan vinden. Gegarandeerde wekelijkse expositie via de darm is

dus een voorwaarde voor verantwoorde preventie.

Elk kind heeft een eigen ontwikkeling van eettechniek en mondmotoriek en die ontwikkeling dient gerespecteerd te worden. In het algemeen zijn kinderen rond de leeftijd van 5 ½ maanden zo ver dat pinda en ei via de bijvoeding geïntroduceerd kunnen worden.

Ouders die exclusief borstvoeding tot 6 maanden willen geven zijn vrij om dat te doen; wel dienen zij geïnformeerd te worden over het feit dat een later introductiemoment de kans op een allergie bij eerste introductie vergoot, zodat ze zelf daarin een afweging kunnen maken.

#### *Evaluatie van pinda-allergie n.a.v. sensibilisatieonderzoek*

Bij negatief sensibilisatieonderzoek kan pinda thuis geïntroduceerd worden, desgewenst met een schema en eventueel met desloratadine drank (dosis: 1 mg) achter de hand om ouders te ondersteunen bij (angst voor) accidentele reacties. Het is aan te raden om na 4 weken telefonisch te evalueren of introductie daadwerkelijk heeft plaatsgevonden en pinda regelmatig wordt gegeten.

Bij positief sensibilisatieonderzoek zonder eerdere ingestie van pinda kan een provocatie overwogen worden: bij een huidtest kwaddel pinda <10 mm zal de provocatie uitwijzen of er sprake is van een allergie. Bij een huidtest kwaddel pinda >10 mm is de kans op een positieve provocatie >95%. Bij een negatieve provocatie (met ingestie van in ieder geval 3 gr pinda-eiwit = 15 gr pindakaas) kan pinda thuis geïntroduceerd worden volgens het standaard advies.

Voor serologisch sensibilisatie-onderzoek zijn geen afkapwaardes bekend; Bij negatief sIgE pinda (<0.35 kU/l) kan thuis met een schema geïntroduceerd worden; bij sIgE pinda >0.35 kU/l zal een provocatie verricht moeten worden. Het nadeel van sIgE bepaling is dat er vaker een vals positieve test zal zijn en dat er dus meer provocaties verricht moeten worden om een allergie uit te sluiten bij deze meetmethode.

#### *Introductie van pinda en kippenei in afwezigheid van een allergie*

Na initiële introductie is het advies om minimaal 1x per week 10 gram pindakaas (=3 theelepels, circa 11 pinda's) te eten (vermengd met babyvoeding of op een boterham). Meer eten is geen probleem. Dit gedurende 6 maanden en daarna minimaal 1x per maand pinda blijven eten.

Na introductie kippenei is het advies wekelijks ½ hardgekookt (minimaal 9 minuten) / goed doorbakken (roer)ei te eten. Een lagere verhitting geeft risico op reacties. Net als bij pinda is het advies om dit wekelijks te geven gedurende 6 maanden en daarna regelmatig ei te blijven eten.

#### *Evaluatie bij eerdere reacties op pinda thuis*

Bij eerdere reacties op pinda hoeft er niet altijd sprake te zijn van een pinda-allergie. 2/3e van de kinderen met alleen huidreacties op pinda (Sampson graad I-II) heeft lokale huidcontactreacties, met name in het gelaat. Er is op dat moment vaak al wel vorming van IgE, maar nog geen systemische pinda-allergie.

Bij een huidtest kwaddel pinda <10 mm is het te adviseren om een provocatie pinda te verrichten om vast te stellen of er systemische reacties optreden. Bij een negatieve provocatie kan er pinda geïntroduceerd worden. Het kan in dat geval geen kwaad om meer dan 1x per week pindakaas te eten. Pinda dient gestaakt te worden als er thuis huidreacties of andere acute allergische reacties optreden die niet door direct contact met pinda verklaard kunnen worden. Systemische reacties na negatieve provocatie komen vrijwel niet voor als er thuis direct na de provocatie gestart wordt met het eten van minimaal 10 gr pindakaas per week.

Bij een huidtest >10 mm is de kans op reacties bij provocatie groot. Toch kan er in individuele gevallen besloten worden tot een provocatie, bijvoorbeeld als er enkele weken pinda is gegeten voordat er een reactie is opgemerkt. Overigens dient er een gemiddelde diameter van de huidtest kwaddel bepaald te worden door 2 metingen loodrecht op elkaar te meten en deze diameters te middelen (10 x 6 mm wordt gemiddeld 8 mm).



### Preventie van koemelkallergie

Voor koemelkallergie zijn recent nieuwe studies verschenen die suggereren dat vermijden van intact koemelkeiwit een grotere kans geeft op een IgE-gemedieerde koemelkallergie in atopische kinderen. De SPADE studie toonde aan dat er 8x minder IgE-gemedieerde koemelkallergieën waren op de leeftijd van 6 maanden, indien borstvoeding werd gecombineerd met 1x per dag 10 ml kunstvoeding. Daarnaast is er een Japanse gerandomiseerde studie die aantoont dat een hydrolysaat geven bij tijdelijke kunstvoeding na de geboorte de kans op een IgE-gemedieerde koemelkallergie verlaagt. Deze data worden bevestigd door 2 Israëliëse cohortstudies.

Met de data die nu beschikbaar zijn, lijken er naast eczeem 2 risicofactoren voor een IgE-gemedieerde koemelkallergie te zijn bij kinderen met atopische aanleg:

- Het vermijden van intact koemelkeiwit door borstvoeding of hydrolysaten.
- Het tijdelijk geven van kunstvoeding in de eerste 2 weken na de geboorte bij borstvoeding en daarna stoppen met deze kunstvoeding.

Deze observaties zullen in vervolgstudies bevestigd moeten worden om een duidelijk advies te kunnen geven over de combinatie borstvoeding en bijvoeding. Deze nieuwe gegevens hebben al wel consequenties voor het advies m.b.t koemelk bij het preventieconsult bij atopische zuigelingen:

- Er kan altijd exclusief borstvoeding gegeven worden.
- Indien er siblings bekend zijn met systemische allergische reacties op koemelk en ouders willen actief maatregelen nemen om de kans op een IgE-gemedieerde koemelkallergie zo klein mogelijk te houden: advies om naast exclusief borstvoeding enkele keren per week intact koemelkeiwit te suppleren middels een kleine hoeveelheid kunstvoeding of koemelk bevattende bijvoeding (indien bijvoeding gereed). 70 ml kunstvoeding per week bevat voldoende intact koemelkeiwit om IgE-gemedieerde allergie te voorkomen.
- Streef naar introductie van koemelk bevattende bijvoeding (bv yoghurt, kwark of

smeerbare zuivel) naast borstvoeding als de bijvoeding is gestart.

- Eczeem is geen reden om een koemelk-vrije voeding voor te schrijven: door het risico op cutane sensibilisatie kan er juist een IgE-gemedieerde allergie ontstaan door het koemelk-vrije dieet. Alleen in uitzonderingsgevallen bij ongecontroleerd eczeem ondanks een klasse III-steroid kan koemelk-vrije voeding overwogen worden, zo nodig na consulteren van een kinderarts-allergoloog.
- Zuigelingen die tussen de leeftijd van 1-4 maanden op koemelk-vrije voeding gezet worden vanwege niet-IgE-gemedieerde gastro-intestinale klachten (reflux, excessief huilen, krampen): streef naar herintroductie van koemelk met een melkladder na start van de bijvoeding onder begeleiding van een diëtist.

Desgewenst kan er vooraf sensibilisatieonderzoek verricht worden om te evalueren of vermindering van koemelk in de eerste maanden tot sensibilisatie heeft geleid. Indien er sensibilisatie aangetoond wordt zonder doorgemaakte acute reacties op koemelk: plan een open provocatie koemelk in om de relevantie van sensibilisatie te evalueren.

### Overige preventieve maatregelen

Met de kennis van de cutane sensibilisatiehypothese zijn preventieve diëten sterk af te raden, zeker bij kinderen met eczeem. Maternale diëten tijdens de zwangerschap zijn eveneens niet zinvol.

Aangezien er een correlatie is met de hoeveelheid pinda die thuis gegeten wordt en een verhoogde kans op een pinda-allergie, kan het raadzaam zijn om in hyperatopische families geen pinda en noten te eten tot introductie van deze hoog-allergene voeding. Indien dit niet haalbaar is, is handen wassen voor het verzorgen van het eczematuze kind (met name voor het smeren van emolliëns op de huid) aan te raden.

Borstvoeding beschermt niet tegen de ontwikkeling van een IgE-gemedieerde voedselallergie.

## AANDACHTSPUNTEN preventie voedselallergie

- *Introduceer pinda en kippenei voor de leeftijd van 8 maanden bij alle kinderen, zo mogelijk ook gevolgd door noten in een geschikte matrix*
- *Gebruik een opbouwschema bij kinderen met eczeem of bij angst voor introductie*
- *Indien ernstig eczeem, eerdere acute reacties op voeding of matig-ernstig eczeem en leeftijd >8 maanden: overweeg poliklinische evaluatie*
- *Niet alle zuigelingen met reacties op pinda hebben daadwerkelijk een definitieve pinda-allergie: overweeg sensibilisatie onderzoek en provocatie; secundaire preventie is mogelijk bij negatieve provocatie*
- *Probeer bij kinderen met eczeem diëten zoveel mogelijk af te raden, dus ook koemelkvrije diëten*

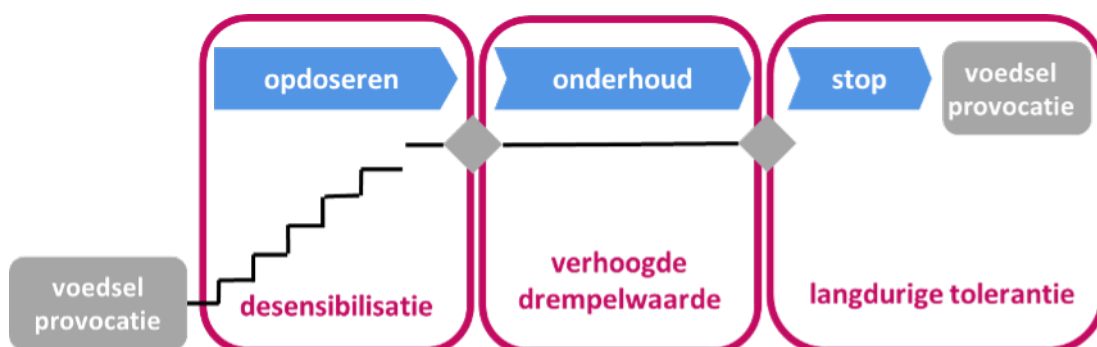
## Behandeling van voedselallergie: immunotherapie

De begeleiding van kinderen met een voedselallergie kenmerkt zich nu nog hoofdzakelijk uit adviezen over mijding van het allergeen en het voorschrijven van noodmedicatie. Omdat mijding van het allergeen een grote impact kan

hebben op het dieet en daarmee op de kwaliteit van leven en kinderen vaak toch incidenteel een allergische reactie hebben door accidentele ingestie, wordt er veel onderzoek gedaan naar de behandeling van voedselallergie. Vooral naar orale immunotherapie, maar ook naar sublinguale immunotherapie (smelttablet) en epicutane immunotherapie (pleisters met het allergeen). Van deze verschillende toedieningsroutes is orale immunotherapie het beste onderzocht en wordt als enige toegepast buiten studieverband. Daarom bespreken we in dit hoofdstuk alleen deze vorm van immunotherapie voor voedselallergie.

### Principes van orale immunotherapie

Orale immunotherapie start over het algemeen met een voedselprovocatietest met 2 doelstellingen: de bevestiging van de diagnose voedselallergie en het bepalen van de drempelwaarde. Vervolgens wordt het kind gedesensibiliseerd tijdens de opbouwfase, door dagelijkse inname van steeds een grotere hoeveelheid van het allergeen voedsel onder begeleiding van een allergisch medisch team. De uiteindelijke dosering van de onderhoudsfase verschilt per protocol. In het verleden werden vaak hogere doseringen nagestreefd, bijvoorbeeld de hoeveelheid van een dagelijkse consumptie zoals 1 glas melk. In recenter onderzoek wordt meestal een lage dosis van het allergeen gegeven, bijvoorbeeld een dagelijkse inname van 300 mg allergeen eiwit. De duur van de onderhoudsfase is afhankelijk van het protocol, met een minimale duur van 1 jaar. Gedurende de onderhoudsfase kan een voedselprovocatietest worden uitgevoerd om te beoordelen in welke mate de drempelwaarde is



**Figuur 21.1.** Overzicht van het diagnostische en therapeutische traject van orale immunotherapie

gestegen. Langdurige tolerantieontwikkeling kan beoordeeld worden door het uitvoeren van een voedselprovocatietest minimaal 4 weken na het staken van de therapie.

### Desensibilisatie en langdurige tolerantie als doelstelling van immunotherapie

#### *Desensibilisatie*

*Dagelijkse blootstelling aan een allergeen leidt bij de meeste kinderen al snel tot een verminderde specifieke reactiviteit van basofielen en mestcellen, wat tot uiting komt in verhoging van de drempelwaarde en/of milder verlopende allergische reacties bij blootstelling aan het allergeen. Voor het behouden van desensibilisatie is (bijna) dagelijkse ingestie van het allergeen nodig. Enkele weken na staken van orale immunotherapie neemt de desensibilisatie snel af.*

#### *Tolerantieontwikkeling*

*Het bereiken van echte tolerantie is het ultieme doel van immunotherapie. Langdurige tolerantieontwikkeling kenmerkt zich door het behouden van het effect ook als het allergeen langere tijd niet ingenomen wordt. Om dit te bereiken zijn veranderingen op het niveau van T-cellen en B-cellen nodig. Waarschijnlijk spelen allergeen specifieke T-helper cellen hier een belangrijke rol in.*

#### *Orale immunotherapie bij kinderen van 4 jaar en ouder*

In 2018 verscheen de eerste Europese richtlijn immunotherapie voor voeding. Deze richtlijn geeft orale immunotherapie als behandelmogelijkheid voor kinderen vanaf de leeftijd van 4 jaar met de doelstelling om te desensibiliseren. Deze praktijk is in Zuid-Europese landen al langer gangbaar, maar wordt in Nederland nauwelijks gepraktiseerd vanwege het hoge risico op allergische bijwerkingen van de therapie én omdat langdurige tolerantieontwikkeling vrijwel

nooit optreedt. Voor de behandeling van een voedselallergie voor pinda brengt een farmaceut uit de Verenigde Staten sinds enkele jaren een product op de markt, genaamd Palforzia. Dit product is in 2020 goedgekeurd door de EMA (European Medicines Agency) voor de Europese markt, maar is nog niet geregistreerd in Nederland. Palforzia is ontvet pindameel verpakt in sachets of capsules met aangepaste doseringen voor de opbouwfase en 300 mg allergeen eiwit voor de onderhoudsfase. Met dit product zijn enkele grote internationale studies uitgevoerd bij pinda-allergische kinderen met een drempelwaarde van 300 mg allergeen eiwit of lager. Deze studies laten zien dat bij veel kinderen de drempelwaarde hoger wordt (desensibilisatie) en dat bij de kinderen die de onderhoudsfase bereiken de kwaliteit van leven wat hoger is. De komende jaren zal Palforzia mogelijk ook geregistreerd worden voor gebruik op de Nederlandse markt. Een plaatsbepaling voor gebruik van Palforzia zal dan gemaakt worden door de sectie kinderallergologie. Waarschijnlijk gaan enkele kinderallergologische centra deze therapie in de toekomst aanbieden aan pinda-allergische kinderen met een lage drempel, een grote impact van de allergie op het dagelijkse leven en een sterke wens bij kind en ouders tot het volgen van de therapie.

#### *Orale immunotherapie bij kinderen jonger dan 3 jaar oud*

Omdat orale immunotherapie bij oudere kinderen vrijwel nooit tot langdurige tolerantie leidt, komt mede door de kennis van de preventie van voedselallergie langzamerhand het jonge kind in beeld van internationaal onderzoek. De enkele studies naar orale immunotherapie die gepubliceerd zijn betreffen allen orale immunotherapie voor pinda-allergie, waarvan één gerandomiseerde trial. Deze trial beoordeelde ook langdurige tolerantieontwikkeling door een voedselprovocatietest 6 maanden na staken van de 2 jaar durende therapie. In deze studie werden kinderen met een leeftijd tussen de 12 en de 48 maanden geïnccludeerd met een ernstigere voedselallergie. De hoogste effectiviteit werd gevonden bij de kinderen met een sIgE pinda onder de 50 kU/l, die de therapie startten voor de leeftijd

van 30 maanden. In deze groep bereikte ongeveer 80% van de kinderen langdurige tolerantie. Helaas includeerde deze studie maar een tiental kinderen in deze jongste leeftijdscategorie, waardoor harde conclusies niet mogelijk zijn. Maar deze trial onderstreept dat orale immunotherapie bij jonge kinderen wel tot langdurige tolerantie kan leiden, in lijn met de enkele niet-gecontroleerde studies die eerder verschenen.

In Nederland wordt vanaf 2019 onderzoek verricht naar orale immunotherapie bij kinderen jonger dan 24 maanden oud. In de eerste studie was de veiligheid en haalbaarheid van immunotherapie voor alle soorten voedselallergie het belangrijkste doel en een belangrijk kenmerk van de studie is dat kinderen met een multipale allergie ook multipale orale immunotherapie kregen. Omdat de (nog niet gepubliceerde) uitkomsten van deze studie in lijn zijn met de uitkomsten van de eerdergenoemde gerandomiseerde trial, lijkt de therapie niet alleen veelbelovend voor pinda-allergische kinderen, maar voor alle jonge kinderen met een (multipale) voedselallergie. Vanaf 2023 wordt er een Nederlands multicenter gerandomiseerd onderzoek verricht naar orale immunotherapie voor pinda, noten, ei en melk bij kinderen onder de 30 maanden oud. Op basis van de uitkomsten van dit onderzoek of verder internationaal onderzoek, gaat orale immunotherapie bij jonge kinderen wellicht een plaats krijgen in de allergologische praktijk, als logisch vervolg op de primaire en secundaire preventie van voedselallergie. Bij oudere kinderen is al aangetoond dat Omalizumab en Dupilumab een gunstig effect heeft op het bijwerkingenprofiel van orale immunotherapie. Bij jonge kinderen is hier nog nauwelijks ervaring mee, maar anno 2022 loopt wel de eerste trial met Omalizumab bij kinderen onder de 3 jaar.

#### *Behandeling van kinderen met koemelk- of kippeneiallergie met hoog-verhitte producten*

Van de kinderen met een allergie voor koemelk of kippenei is tot 70% niet allergisch voor hoog-verhit kippenei of koemelk (producten bereid na een oventemperatuur van minimaal 150 graden). Indien dit reeds goed gaat in het dieet is het advies dit te continueren. Indien deze tolerantie

niet bekend is kan in overleg met ouders gekozen worden voor introductie van hoog-verhit melk of ei in het dieet, al dat niet na het verrichten van een klinische provocatie. Deze blootstelling aan hoog-verhit melk en ei betekent niet alleen een minder strikt dieet. Kinderen die tolerant zijn voor de hoog-verhitte producten, hebben een grote kans dat ze tot de groep kinderen behoren die spontaan tolerant zullen worden voor melk en ei. Regelmatige blootstelling (bv dagelijks tot wekelijks) aan de hoog-verhitte producten kan deze tolerantie-ontwikkeling versnellen in jonge kinderen (0-2 jaar). Het beoordelen van deze tolerantieontwikkeling kan het beste met een klinische provocatietest 6 tot 12 maanden na de introductie van het hoog-verhitte product. Onderzoek bij iets oudere kinderen met een allergie voor ei en melk laat wisselende en zwakke resultaten zien voor orale immunotherapie met hoog-verhitte producten waarbij geconcludeerd moet worden dat dit niet leidt tot frequentere tolerantieontwikkeling.

Een andere methode is het inzetten van de zogenaamde koemelk- en kippeneiladders, waarbij ouders thuis de kinderen blootstellen aan melk en ei in een steeds minder sterk verhitte vorm met steeds hogere doseringen. In de groep kinderen die niet-IgE-gemedieerde klachten hebben en kinderen die milde klachten hebben en gedeeltelijk tolerant zijn, kan dat een goede aanpak zijn. Sommige kinderartsen (nationaal en internationaal) zijn een groot voorstander van deze aanpak en starten dan graag al voor de leeftijd van 12 maanden met de ladders. Bij kinderen met een persisterende allergie kan deze aanpak echter resulteren in allergische reacties thuis. De ervaring leert dat vooral bij koemelk dit een anafylactische reactie kan zijn. Omdat er geen harde indicatoren zijn om te bepalen of een kind wel of geen tolerantie gaat ontwikkelen, valt de uitkomst voor de individuele patiënt dus slecht te voorspellen. Er zijn daarom ook kinderartsen die de melkladder uitsluitend gebruiken voor kinderen met een niet-IgE-gemedieerde klachten. In elk geval is dus goede voorlichting en afstemming met ouders van groot belang en zal het inzetten van hoog-verhitte producten of ladders alleen kunnen na een proces van gezamenlijke besluitvorming.

## Referenties

- Du Toit et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med* 2015;372:803-13 (LEAP studie).
- Fox et al. Household peanut consumption as a risk factor for the development of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:417-23.
- Jones et al. Efficacy and safety of oral immunotherapy in children aged 1-3 years with peanut allergy: a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2022;399:359-71 (IMPACT trial).
- Klok en Verhoeven: Preventie van voedselallergie: vermijden is niet goed, tenzij het echt moet. *Ned Tijdschr Allergie& Astma* 2017;17:157-65.
- Natsume et al. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2017;389:276-86.
- Pajno et al. EAACI guidelines on allergen immunotherapy: IgE mediated food allergy. *Allergy* 2018; 73:799-815.
- Perkin et al. Randomized trial of introduction of allergenic food in breast-fed infants. *N Engl J Med* 2016;374:1733-43 (EAT studie).
- Sakihara et al. Randomized trial of early infant formula introduction to prevent cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2021;147:224-32 (SPADE studie).
- Urashima et al. Primary prevention of Cow's Milk sensitization and food allergy by avoiding supplementation with cow's milk formula at birth: A randomized clinical trial. *JAMA Pediatr.* 2019; 173:1137-45.

*Vroege-introductie-pinda-en-ei.pdf*

Melkladder voor kinderen met niet-IgE gemedieerde klachten op koemelk: <https://allergiedietist-davo.nl/wp-content/uploads/2021/03/DAVO-melkladder-2019.pdf>

## Introductieschema's

- SKA richtlijn preventie voedselallergie incl schema's pinda en kippenei: <https://www.nvk.nl/zoeken/component?componentid=25329677>
- DAVO diëtisten introductieschema's:

Pinda en ei voor kinderen zonder eczeem: <https://allergiedietist-davo.nl/wp-content/uploads/2021/03/KinA034a-Flyer->

# 22

## Saneren

Frank van Boven en Hans de Groot

### Inleiding

Vermijden en elimineren van allergenen behoren tot de basisbehandeling van allergische aandoeningen. Onder saneren verstaat men een reeks van maatregelen die als doel hebben de blootstelling aan allergenen en specifieke prikkels, vooral binnenshuis, zo gering mogelijk te maken, met voor huisstofmijtallergenen een reductie van tenminste 95%. Saneringsmaatregelen zijn zinvol als onderdeel van de behandeling van allergische kinderen; de waarde voor de preventie van allergie is beperkt.

Saneringsmaatregelen behelzen enerzijds het zo veel mogelijk vermijden van contact met allergenen, anderzijds het beperken of elimineren van specifieke prikkels, waarvan tabaksrook de

belangrijkste is.

### Pollen

Hooikoortsklachten zijn mogelijk door stuifmeel van bomen, grassen en kruiden zoals de ambrosia en bijvoet. Deze flora kennen ieder hun eigen bloeiperiode, en pollen verschillen in afmeting. Het volledig vermijden van stuifmeelkorrels ter vermindering van rinitisklachten is uiteraard niet mogelijk. Boompollen dringen bij geopende ramen tot twee meter diep een ruimte in. Pollen worden ook ingevangen door kleding, waarna later bijvoorbeeld binnenshuis weer verspreiding en blootstelling kan plaatsvinden. Enkele eenvoudige tips staan in Tabel 22.1. Voor

### Tabel 22.1. Tips voor hooikoortspatiënten

---

- Draag een zonnebril.
  - Wrijf niet in de ogen. Irritatie kan worden verminderd door te spoelen met lauw water of een vochtig washandje op de ogen te leggen.
  - Houd in de zomer de ramen gesloten, vooral die van de slaapkamer. Pollenhorren kunnen pollen voor een deel tegenhouden.
  - Maai in de bloeiperiode niet zelf het gras.
  - Ga bij voorkeur op vakantie in een seizoen met weinig pollen, vooral bij kamperen.
  - Ga bij voorkeur op vakantie naar zee; daar is minder stuifmeel dan op het platteland, al kan aflandige wind pollen aanvoeren.
  - Vermijd bij hoge pollentellingen buitenactiviteiten zo veel mogelijk.
  - Laat een pollenfilter plaatsen in de luchttoevoer van de auto en houd in het pollenseizoen de ramen gesloten. Vervang het pollenfilter periodiek of jaarlijks voor aanvang van het pollenseizoen.
  - Als het tijdens het pollenseizoen warm is en er een lekker windje waait, droog dan het wasgoed niet buiten.
  - Plaats geen bed onder een te openen raam en in ieder geval het kussen zo ver mogelijk verwijderd van het te openen raam.
  - Was of verschoon kleding tijdens het pollenseizoen dagelijks.
  - Laat bomen van pollen waarvoor het kind allergisch is uit de tuin verwijderen.
-



hooikoortspatiënten is het pollenweerbericht van belang, dat in het seizoen dagelijks via radio en televisie (teletekstpagina 714) wordt uitgezonden. De gegevens komen van de afdeling Aerobiologie van het LUMC. Op het dak van dat ziekenhuis staat pollenverzamelaar. Dagelijks wordt de hoeveelheid pollen van bomen, grassen en onkruiden geteld en in combinatie met het weerbericht wordt vervolgens een verwachting voor de volgende dag uitgesproken: 'gunstig', 'ongunstig' of 'niet zo gunstig'. Aan de hand van dit pollenweerbericht kunnen de hooikoortspatiënten een schatting maken van het risico en hun bezigheden daar vervolgens op afstemmen. Een tweede pollenweerbericht, bestemd voor mensen in de regio Zuidoost-Nederland, is afkomstig van het Elkerliek Ziekenhuis te Helmond. Tegenwoordig bestaan er verschillende apps die informatie verschaffen over de pollenblootstelling in combinatie met het weerbericht in Nederland.

### Huisstofmijten

De faeces van de huisstofmijt vormen de belangrijkste bron van allergeenblootstelling. Tabel 22.2 geeft een overzicht van de maatregelen die kunnen worden genomen bij huisstofmijtallergie. Het stofzuigen heeft speciale aandacht nodig; er moet een krachtige stofzuiger worden gebruikt met papieren stofzakken, die regelmatig worden verwisseld. De stofzuiger moet niet als een bezem worden gebruikt, maar de zuiger moet langzaam over de vloer glijden, zodat het stof met de mijten goed wordt opgezogen. Ook hoeken, kieren en plinten moeten worden meegenomen. Ook bij langdurige afwezigheid, bijvoorbeeld tijdens vakantie, moet worden gestofzuigd. Als de patiënt bij het schoonmaken zelf last heeft van het stof, kan hij een speciaal maskertje opzetten of (beter) het stofzuigen aan een ander overlaten. Over het algemeen is het opgedwarrelde stof met mijtenfaeces na ongeveer een halfuur weer op de grond teruggekeerd.

Bij kinderen zijn de effecten van allergeenwerende maatregelen voor huisstofmijten duidelijker aantoonbaar dan bij volwassenen. Bij volwassenen met allergisch astma of rinitis is het gebruik van allergeenwerende matrashoezen

als enige maatregel niet effectief gebleken. Het voorschrijven van huisstofmijtwerende matrashoezen hoort dan ook onderdeel te zijn van een pakket maatregelen dat erop is gericht om de leefomgeving van voor huisstofmijt gesensibiliseerde patiënten zo goed mogelijk te saneren. Matrashoezen als enkelvoudige maatregel reduceren, met grote variatie, gemiddeld 50% van de blootstelling van de matras. Alleen als hoezen voor matras, dekbed en kussen worden gecombineerd met heet wassen van lakens en elimineren/ behandelen van tapijt en knuffels in de slaapkamer wordt de allergeenblootstelling van de matras met ongeveer 95% gereduceerd. In de patiëntenomgeving kan de afname in blootstelling aan het huisstofmijtallergeen uit de matras indicatief worden gecontroleerd met een Acares-test. Dit is een grove en goedkope test van de guanine-concentratie in het huisstof uit de stofzuiger, waarbij de kleur van de test een maat vormt voor de allergeenbelasting. De test kan worden uitgevoerd op stof uit de matras, en dient tenminste tweemaal te worden bepaald, waarna de maximale waarde wordt genomen. Het uiteindelijke doel is dat de kleur in de categorie wit valt (zeer lage allergeenbelasting).

### Huisdieren

Allergenen van kat en hond komen overal terecht. Ze worden niet alleen aangetroffen in 40% van alle woningen waar huisdieren worden gehouden, maar ook in hotels en openbare ruimten als scholen, treinen en bioscopen. De haren reizen mee met de kleren van de huisdiereigenaren. In Scandinavische scholen werd een duidelijk verband aangetroffen tussen de hoeveelheid kattenallergeen in de klaslokalen en het aantal leerkrachten en scholieren met katten thuis. Het is dus haast onmogelijk om contact met katten- en hondenallergenen te vermijden. Huisdieren nemen bovendien een speciale plaats in in het gezin. Hadden ze voorheen, vooral op het platteland, een louter praktische functie, tegenwoordig zijn het vaak volwaardige huisgenoten.

Tabel 22.3 geeft tips om het contact met allergenen te minimaliseren. Van belang is dat

## Tabel 22.2. Maatregelen om het contact met huisstofmijt te verminderen

---

### Dagelijks

- Ventileer continue (24 uur per etmaal), verwarm gedurende het stookseizoen, en isoleer het huis indien mogelijk (vooral de slaapkamer).
  - Het bed zo veel mogelijk afhalen en goed luchten.
  - (Gladde) vloeren vochtig afnemen of stofzuigen.
  - Na gebruik van natte ruimten (keuken en douche) goed luchten
  - Droog geen wasgoed in de slaapkamer van het kind
  - Indien mogelijk maximaal één kind per slaapkamer.
  - Pas lucht ltering met gekoelde lucht toe boven het kussen gedurende het slapen (bijvoorbeeld Airsonnet, geleverd door Mudita Medical, ook te huren)
  - Indien allergeenwerende hoezen worden toegepast, dan alle bedonderdelen (matras, dekbed en kussen) inpakken, en combineren met wassen van het beddengoed op > 55 oC en toepassen van een gladde slaapkamervloer
- 

### Wekelijks

- Het beddengoed wassen op > 55 oC.
  - Gestoffeerde meubelen en matrassen zonder speciale matrashoezen langzaam stofzuigen.
  - Dekens, kussens en dekbedden luchten en kloppen.
- 

### Tweewekelijks

- Kussens waarvoor geen speciale hoes wordt gebruikt, wassen op > 55 oC
- 

### Tweemaal per jaar

- De speciale hoezen wassen volgens voorschrift van de fabrikant.
  - Kinderknuffels, gordijnen en eventuele losse kleden wassen op > 55 oC.
- 

Textiel dat niet heet kan worden gewassen (> 55 oC) kan periodiek worden behandeld met neemolie en/of mijtenferomonen (ExAller), waarna de huisstofmijten te verwijderen door intensief te stofzuigen.

---

de katten- en hondenallergenen zich hardnekkig kunnen handhaven in vaste vloerbedekking en tapijten, ook tot weken na het bezoek van een huisdiereigenaar, en erg vluchtig zijn, zodat eenmaal aanwezige allergenen langdurig last kunnen veroorzaken.

In tegenstelling tot wat er op internet en door veel fokkers wordt beweerd, bestaan er géén hypoallergene katten of honden. Uit onderzoek

blijkt dat álle honden en katten (onafhankelijk van type of ras) een allergische reactie kunnen veroorzaken. De soort vacht – of zelfs haarloosheid – maakt daarbij niet uit. Dit is wetenschappelijk onderzocht. De allergenen zijn bij alle honden en katten aanwezig en bevinden zich in de klieren (traanklieren, speekselklieren, anaalklieren), de haarzakjes en zelfs in de urine. Ze komen via huidschilfers, haren, traanvocht, speeksel en urine in de lucht terecht. In woningen

## Tabel 22.3 Tips bij huisdierallergie

---

- Schaf nooit zelf een harig huisdier aan.
  - Laat de aanwezige huisdieren nooit in het slaapgedeelte komen.
  - Pak de plekken aan waar allergenen zich verzamelen, zoals vloerbedekking.
  - Neem een gladde vloer in de slaapkamer en eventueel ook in de rest van het huis.
  - Neem bij een bezoek aan iemand met een kat of hond vooraf medicijnen in tegen de allergie.
  - Laat kort voor het bezoek niet te veel stofzuigen; dan hangt er veel allergeen in de lucht. Laat liever de vloer zo mogelijk nat afnemen, zodat het stof niet kan opdwarrelen.
  - Vraag huisdiereigenaren om bij hun bezoek schone kleren aan te trekken, dus kleren die nog niet in aanraking zijn geweest met het huisdier,
  - Plaats een kind met een huisdierallergie liefst op een school of in een klas met gladde vloeren.
  - Pas luchtfiltering met gekoelde lucht toe boven het kussen gedurende het slapen (bijvoorbeeld Airsonnet, geleverd door Mudita Medical, ook te huren).
- 

met zogenaamd hypoallergene dieren werd bij onderzoek net zoveel allergeen in het huisstof aangetroffen als in woningen met een ‘gewoon’ huisdier!

### Roken

Tabaksrook beschadigt luchtwegepitheel en veroorzaakt een chronische ontsteking die kan leiden tot symptomen van luchtwegobstructie en die astma en rhinitis kan onderhouden of verergeren. Zowel actief als passief roken is schadelijk. Roken in de zwangerschap belemmert in het bijzonder de groei van de longen en leidt tot een lager geboortegewicht. Zowel voor de vermindering van de morbiditeit van astma als voor de reductie van bronchiale hyperreactiviteit voor allergische en niet-allergische prikkels is het dan ook van groot belang dat de ouders stoppen met roken en vermijden dat het kind in contact komt met rook. Trucs als roken onder de afzuigkap, op het toilet of als de kinderen slapen helpen niet: dan vindt nog altijd verspreiding plaats van nicotine en teerproducten in huis.

Naast tabaksrook zijn koken en het gebruik van een open haard twee bronnen van specifieke prikkels. Voor deze twee bronnen is het advies de keuken zo mogelijk gesloten uit te voeren (tussendeur naar de woonkamer) en de open

haard niet te gebruiken.

### Wetenschappelijke basis saneren bij huisstofmijtenallergie

De meeste saneringsadviezen berusten op consensus. Algemeen aanvaarde adviezen zijn vanuit de evidence-based onderzoeken niet goed onderbouwd. Onderscheid moet worden gemaakt naar de verschillende vormen van saneren (Tabel 22.4). Totaal saneren, het elimineren van alle mogelijke allergenen in het huis, geeft klinische verbetering maar blijkt moeilijk vol te houden. De maatwerk strategie is afgeleid van totaal saneren, en beoogd hetzelfde resultaat met alleen interventies daar waar relevante blootstelling optreedt. Ook deze strategie is zeer arbeidsintensief. Ongeveer 1 à 2 op de 10 ouders van een allergisch kind is in staat de maatwerk strategie uit te voeren. Het meest onderzocht is de gecombineerde slaapkamer interventies bij patiënten met mild tot matig ernstig astma, een set van maatregelen in- en rondom het bed. Als onderdeel van deze strategie is de effectiviteit van enkelvoudige matrashoezen bij astma veel onderzocht, maar de uitkomsten blijken niet eenduidig positief. Matrashoezen als enige maatregel zijn beperkt in staat om de blootstelling aan huisstofmijt te verminderen, en leiden

Tabel 22.4 Effectiviteit van saneren

Bij allergisch astma					
Strategie	Effect op outcome	Evidence	Patienten	Opmerkingen	Referenties
Totaal	Bronchiale hyperreactiviteit	Laag	Volwassenen	Haalbaarheid staat ter discussie	Platts-Mills, Lancet, 1982
Maatwerk	Onbekend	Laag	Kinderen	Haalbaarheid staat ter discussie	Bronswijk, ICIPUE, 1993
Gecomb. Slaapk. Int.	Geen	Hoog	Kind/volw.	Mild - matig ernstig astma	Gotzsche, Cochrane, 2008
Luchtzuivering	AQLQ, FeNO, exacerbaties	Medium	Kind/volw.	Direct boven slaapzone, ernstig astma	Chauhan, Eur Clin Resp J, 2021
Vochtbeheersing	Geen	Medium	Kind/volw.	Toepassen vanuit publieke gezondheid	Singh, Cochrane, 2013 en Fisk, Indoor Air, 2007
Multi-trigger	AQLQa	Medium	Kind/volw.		Crocker, Am J Prev Med, 2011

Bij allergische rhinitis					
Strategie	Effect op outcome	Evidence	Patienten	Opmerkingen	Referenties
Totaal	Sympomen en totaal IgE	Laag	Kind/volw.	Haalbaarheid staat ter discussie	Kniest, Clin Exp Aller, 1991
Maatwerk	Onbekend	Laag	Kind/volw.	Haalbaarheid staat ter discussie	Bronswijk, ICIPUE, 1993
Gecomb. Slaapk. Int.	Geen	Medium	Kind/volw.		Terreehorst, NEMJ, 2003
Vochtbeheersing	Geen	Medium	Kind/volw.	Toepassen vanuit publieke gezondheid	Fisk, Indoor Air, 2007

daarmee niet tot klinische verbetering van astma, rinitis of eczeem. Terwijl het voorschrijven van matrashoezen als enige maatregel dus niet zinvol is bij huisstofmijtallergie, zou bredere en meer rigoureuze sanering wel tot klinische effecten kunnen leiden. Inderdaad bleek uit onderzoek dat de multi-trigger aanpak met aandacht voor rook, huisstofmijtallergie, huisdierallergie en allergie voor kakkerlakken, in combinatie met

arbeidsintensieve (en kostbare) begeleiding van de patiënten, resulteerde in significante verbetering van de kwaliteit van leven. Recent onderzoek laat zien dat het 's nachts aanbieden van gekoelde en gefilterde lucht direct boven het kussen leidt tot klinische verbetering bij patiënten met ernstig astma, zowel bij de huisstofmijtenallergie als huisdierenallergie. Vochtbeheersing alleen leidt niet tot afname

van de blootstelling aan allergenen van huisstofmijten. Hoewel de producent van de huisstofmijtallergenen moeilijker tot niet overleeft in een drogere omgeving, blijven de faeces jarenlang allergeenhoudend. Dit neemt niet weg dat een droge woning bijdraagt aan minder prikkels in het binnenmilieu, te realiseren met een combinatie van stoken, thermisch isoleren, vochtproductie beperken en permanent ventileren.

### De kinderlongverpleegkundige

De kinderlongverpleegkundige maakt deel uit van een team van hulpverleners dat betrokken is bij de behandeling van patiënten met astma. Deze is de eerste contactpersoon voor ouders en kind en geeft advies, ondersteuning, begeleiding en voorlichting. De kinderlongverpleegkundige heeft vaak een eigen spreekuur, waarnaar de patiënten worden verwezen door de kinderarts of allergoloog. Op het spreekuur kunnen kinderen met astma alle vragen kwijt over saneren en medicijnen, inhaleren en de verschillende technieken en hulpmiddelen daarbij hoe te handelen bij een acute aanval van benauwdheid. De verpleegkundige oefent ook met kind en ouders het gebruik van verschillende toedieningsvormen voor inhalatiemedicatie.

Zonodig kan de arts of verpleegkundige besluiten tot een huisbezoek door een kinderlongverpleegkundige van de thuiszorg om de situatie thuis te beoordelen en adviezen te geven over saneren. Bij dit bezoek wordt speciaal gelet op specifieke prikkels (actief en passief roken), huisstofmijtbelasting, vochtigheid van de slaapkamer en eventueel contact met huisdieren.

### Referenties

Boven van FE, Evidence-based effectiveness of indoor environmental control for the treatment of allergic asthma: focus on house dust mite allergy. Rotterdam, 2020 (PhD-thesis)

Bronswijk JEMH van. Prevention and extermination strategies for house dust mites and their allergens in home textiles. In: Proceedings of the First International

Conference of Insect Pests in the Urban Environment, Exeter, United Kingdom: BPCC Wheatons Ltd.;1993. p.261-266

Chauhan AJ, Brown TP, Storrar W, Bjermer L, Eriksson G, Radner F, et al. Effect of nocturnal Temperature-controlled Laminar Airflow on the reduction of severe exacerbations in patients with severe allergic asthma: a meta-analysis. *Eur Clin Resp J*, 2021;8(1), 1894658

Ciaccio CE, Gentile D. Effects of tobacco smoke exposure in childhood on atopic diseases. *Curr Allergy Asthma Rep* 2013;13:687-92.

Colloff MJ. Integrated strategies for dust mite control. In: Proceedings of Mites, asthma and domestic design II, Sydney, Australia; 1995. p.37-44

Crocker DD, Kinyota S, Dumitru GG, Ligon CB, Herman EJ, Ferdinands JM, et al. Task Force on Community Preventive Services. Effectiveness of home-based, multi-trigger, multicomponent interventions with an environmental focus for reducing asthma morbidity: a community guide systematic review. *Am J Prev Med*, 2011;41(2, suppl 1), S5-S32.

Fisk WJ, Lei-Gomez Q, Mendell MJ. Meta-analyses of the associations of respiratory health effects with dampness and mold in homes. *Indoor air*, 2007;17:4, 284-296.

Gøtzsche PC, Johansen HK. House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;(2):CD001187.

Jonniaux E, Mailleux A. House Dust Mites Avoidance and Allergic Children: A Prospective Study of a New Strategy. *J Allergy Ther* 2014;5:5.

Jusufagic A, Simpson A, Woodcock A. Dust mite allergen avoidance as a preventive and therapeutic strategy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2006;6:521-7.

Kniest FM, Young E, Van Praag MCG, Vos H, Kort HSM, Koers WJ, van Bronswijk JEMH. Clinical evaluation of a double-blind dust-mite avoidance trial with mite-allergic rhinitic patients. *Clin Exp Allergy*, 1991;21:1, 39-47.

Kort HSM, Kniest FM. Four-year stability of Der P I in house dust under simulated

- domestic conditions in vitro. *Allergy*, 1994  
49 (2) 131-133.
- Nurmatov U, van Schayck CP, Hurwitz B, Sheikh  
A. House dust mite avoidance measures  
for perennial allergic rhinitis: an updated  
Cochrane systematic review. *Allergy*  
2012;67:158-65.
- O Liem, K Kessen, H de Groot. Hypoallergene  
dieren, feit of fabel? *Ned Tijdschr v  
Geneeskunde* 10 januari 2020.
- Platts-Mills TE, Mitchell EB, Nock P, Tovey ER,  
Moszoro H, Wilkins, S. Reduction  
of bronchial hyperreactivity during  
prolonged allergen avoidance. *The Lancet*.  
1982;320(8300):675-678
- Rembol H. Control of the house dust mite,  
*Dermatophagoides farinae*, by neem  
seed extracts. *J Allergy Clin Immunol*.  
2005;115:2, S131
- Singh M, Jaiswal N. Dehumidifiers for chronic  
asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2013  
(6) CD003563
- Terreehorst I, Hak E, Oosting AJ, Tempels-Pavlica  
Z, Monchy JG de, Bruijnzeel-Koomen CA,  
et al. Evaluation of impermeable covers for  
bedding in patients with allergic rhinitis. *N  
Engl J Med* 2003;349:237-46.



## Consultvoering in de allergologie/

Bij de behandeling van allergische patiënten gaat het meestal niet om “crisisinterventie” maar eerder om het ontwikkelen van een lange termijnstrategie. De behandelaar moet proberen een synthese te maken tussen alle informatie die verkregen is uit anamnese, lichamelijk onderzoek en laboratoriumonderzoek. Deze synthese resulteert in een differentiële diagnose en een behandelplan. Het proces van synthesevorming van alle beschikbare informatie vereist een goed inzicht in het relatieve belang van alle informatiebronnen die de behandelaar ten dienste staan. Zo moet worden geschat hoe “hard” de anamnestiche gegevens zijn, hoe relevant de gevonden lichamelijke afwijkingen en wat de voorspellende waarde is van eventueel afwijkende laboratoriumgegevens. Dit laatste punt is in de allergologie vooral van belang omdat het vinden van sensibilisatie (een positieve huidtest of een verhoogd specifiek IgE) in lang niet alle gevallen zich vertaalt in allergische klachten.

De behandeling kent in principe vier verschillende pijlers:

1. Uitleg en scholing.
2. Vermijden of juist introductie van relevante allergenen.
3. Hyposensibilisatie of immunotherapie.
4. Farmacotherapie.

## Farmacotherapie

Atopische patiënten hebben vaak klachten op meerdere locaties van hun lichaam, daarom moet worden overwogen of medicatie lokaal of systemisch moet worden gegeven. Lokale toediening biedt soms de mogelijkheid om bijwerkingen te beperken, maar is intensief en daardoor therapie ontrouw gevoelig indien er veel

verschillende lokale middelen moeten worden gebruikt. Ook moet gekozen worden tussen medicatie die alleen “zo nodig” wordt gebruikt en onderhoudsmedicatie. De patiënt moet hierover duidelijke instructie krijgen. Eén symptoom kan soms met verschillende klassen geneesmiddelen worden behandeld, met verschillende middelen en/of toepassingsvormen (bv. type inhalator bij astma of de zalfbasis bij eczeem). Vaak is een combinatie van verschillende farmaca nodig om een zo gunstig mogelijk behandelresultaat te verkrijgen. Hierbij kunnen interacties en bijwerkingen optreden (denk aan de totale steroïdenlast bij een kind met rhinitis, astma en eczeem). Omdat de behandeling van allergische patiënten vaak een chronisch of intermitterend chronisch karakter heeft, is een op maat gesneden behandeling aangewezen. Hierbij wordt steeds een afweging gemaakt tussen de ernst van de huidige klachten, het risico op toekomstige complicaties van deze klachten en de mogelijke nadelige effecten van farmacotherapie. Bovendien speelt de therapietrouw een belangrijke rol. Indien de farmacotherapie te complex is of als er geen goede motivatie voor de behandeling is gegeven, zullen de patiënt en/of de ouders afhaken. Vaak vinden patiënten het moeilijk om toe te geven dat de therapietrouw tekortschiet. In zulke gevallen dreigt een soort vicieuze cirkel te ontstaan waarbij de behandelaar steeds meer medicatie voorschrijft en de patiënt steeds minder of onregelmatiger gebruikt. Bij adolescenten is extra aandacht voor de therapietrouw aangewezen. Bij kinderen veranderen de aard en de ernst van de klachten tijdens het opgroeien; allergieën kunnen komen en gaan. De behandeling van allergische patiënten is dus een dynamisch proces waarbij steeds aanpassingen plaatsvinden om het medicatie niveau zo laag mogelijk te houden zonder tekort te doen aan de behandeldoelen. In

de hiernavolgende paragrafen worden algemene aspecten besproken van geneesmiddelen die veel worden toegepast bij allergische aandoeningen.

## Antihistaminica

Onder antihistaminica verstaat men competitieve antagonisten van histamine ten opzichte van histamine-1 receptoren en niet stoffen die het vrijmaken van histamine remmen. Antihistaminica worden gebruikt bij de behandeling van allergische rhinoconjunctivitis, urticaria, en parenteraal als ondersteunende behandeling van anafylaxie, hoewel hiervoor een goede “evidence based” onderbouwing ontbreekt.

In de jaren 40 van de vorige eeuw werden de eerste serie antihistaminica gesynthetiseerd, zoals tripelenamine en prometazine. In latere jaren werden vele nieuwe moleculen ontwikkeld die in meer of mindere mate hinderlijke bijwerkingen vertoonden (bv. cyproheptadine, hydroxyzine, mebhydroline, terfenadine). Deze oudere antihistaminica hebben veel bijwerkingen en moeten niet meer gebruikt worden. Tegenwoordig staan echter een aantal producten ter beschikking die ook bij langdurig en hoog gedoseerd gebruik veilig en effectief zijn.

Na een orale gift wordt bij de meeste toegediende antihistaminica een piekwaarde in het plasma na ongeveer 2 uur (nuchtere maag) gemeten (T<sub>max</sub>). De halfwaarde (T<sub>1/2</sub>) van antihistaminica verschilt aanzienlijk. Aangezien veel antihistaminica in de lever worden afgebroken treden verhoogde bloedspiegels op bij leverfalen. Bij kinderen treedt een sneller metabolisme op dan bij volwassenen, daarom kan bij kinderen relatief hoog gedoseerd worden.

(Levo-)cetirizine, fexofenadine, (des-)loratidine, mizolastine, rupatadine en ebastine hebben een werkingsduur van ongeveer 24 uur. Veel H<sub>1</sub>-antagonisten hebben actieve metabolieten. Soms zijn de metabolieten in hogere concentratie aanwezig dan de voorloper. Fabrikanten ontwikkelen vaak metabolieten van oudere antihistaminica tot nieuwe spécialités om daarmee eventuele bijwerkingen van de voorloperstof te omzeilen of uit commercieel oogpunt. Zo is (levo-)cetirizine een metaboliet van hydroxyzine,

fexofenadine van terfenadine en desloratidine van loratidine. Rupatadine is juist een voorloper en heeft als actieve metaboliet desloratidine. Vergelijkende studies tussen de meest gebruikte moderne antihistaminica zijn slechts op beperkte schaal verricht. In een Deense studie bij kinderen waarbij de histamine geïnduceerde “wheal and flare” reactie als uitkomstparameter werd gekozen was cetirizine effectiever dan loratidine en werkte bovendien sneller. Een vergelijkende studie tussen de cetirizine, ebastine, fexofenadine, terfenadine en loratidine toonde de hoogste effectiviteit voor cetirizine (fexofenadine werd slechts in een dosis van 60 mg gegeven). Van de genoemde middelen was de snelheid van werking het hoogste voor cetirizine.

In een studie met volwassenen waarbij een pollen neusprovocatie werd uitgevoerd trad bij gelijke dosering met cetirizine een eerder effect op dan bij loratidine. Bovendien was cetirizine effectiever. Wat betreft chronische urticaria bleek (levo-)cetirizine effectiever dan de andere geteste 2<sup>e</sup> generatie antihistaminica (mn fexofenadine en desloratidine). Wat betreft cardiale bijwerkingen lijken de risico's van cetirizine, (des)loratidine en fexofenadine zeer gering te zijn en elkaar weinig te ontlopen. Wat betreft sedatie lijken cetirizine en levocetirizine iets meer sedatief te zijn dan fexofenadine en desloratidine, maar de meeste patiënten verdragen al deze middelen goed.

Een aantal antihistaminica vertoont anti-inflammatoire en antiallergische effecten zoals remming van de cytokineproductie in vitro, het effect in vivo lijkt beperkt.

## Wijze van toediening

Antihistaminica worden meestal per os, maar soms ook parenteraal of lokaal (topisch) toegediend. Topische producten worden in de conjunctiva bij allergische conjunctivitis gebruikt of intranasaal bij allergische rhinitis. Het voordeel van lokale toediening is de snelle en krachtige werking. Bij rhinitis wordt gebruikt gemaakt van azelastine, levocabastine of een combinatie van azelastine en fluticason. Voor behandeling van conjunctivitis zijn emedastine, azelastine, olopatadine, ketotifen en levocabastine beschikbaar. Deze middelen ontlopen elkaar weinig in effectiviteit. Voor

parenterale toediening zijn alleen prometazine en clemastine in ons land voorhanden, welke een sederend effect hebben en daarom niet de voorkeur tov een 2<sup>e</sup> generatie antihistaminicum. Orale preparaten zijn zowel als orale tablet, kauwtablet of drank ter beschikking. Het verschil in snelheid van werking en T<sub>max</sub> tussen de verschillende orale toedieningswijzen is gering, desalniettemin goed om te realiseren. Deze en de halfwaardetijd van de meest gebruikte antihistaminica bij kinderen zijn weergegeven in tabel 23.1 (overgenomen uit de Richtlijn Anafylaxie bij kinderen). De voorkeur gaat hierbij uit naar middelen met een snelle werking en een korte T<sub>max</sub>. Dergelijke studies zijn niet voor alle leeftijdsgroepen uitgevoerd. Jongere kinderen hebben meestal een snellere eliminatie

en een kortere halfwaarde tijd. Op basis van de beschikbare resultaten (zie Tabel 23.1) gaat er een lichte voorkeur uit naar cetirizine en levocetirizine in geval van cutane reacties bij anafylaxie. Bij gebruik van een hoge dosis van antihistamine stroop/drank moet rekening gehouden worden met de aanwezigheid van propyleenglycol is sommige producten.

#### Bijwerkingen

Alle antihistaminica hebben in meer of mindere mate neveneffecten. Zogenaamde eerste generatie antihistaminica zijn minder selectief voor de H<sub>1</sub> receptor en penetreren makkelijker de bloedhersenbarrière met als gevolg een groter risico voor sedatie, anticholinerge effecten en

**Tabel 23.1** Overzicht van de meest gebruikte antihistaminica

Antihistaminica	Toediening	Leeftijd	Dosering*	T start effect	T max	T ½
<b>1<sup>e</sup> generatie</b>						
<b>Clemastine</b> (Tavegyl®)	Oraal of IV of IM	> 1 mnd	0,025-0,050 mg/kg/ dosis; oraal max 1 mg/ dosis IV of IM max 2 mg/dosis		Oraal: 2-4 u IV: 15 min IM: onbekend	tot 37 u
<b>2<sup>e</sup> generatie</b>						
<b>Desloratadine</b> (Aerius®)	Oraal	< 12 mnd 1 - 6 jr 6 - 12 jr > 12 jr	1 mg (off label) 1,25 mg 2,5 mg 5 mg	2 uur	3 - 3.5 u	12-19 u
<b>Cetirizine</b> (Zyrtec®)	Oraal	< 12 mnd 12- 24 mnd 2 - 6 jr 6 - 12 jr > 12 jr	0.25 mg/kg (off-label) 0,5 mg/kg/dag in 2 dd.; max 5 mg p/dag 5 mg 10 mg 10 mg	1 uur	1 - 2 u	3-7 u
<b>Levocetirizine</b> (Xyzal®)	Oraal	< 12 mnd 1 tot 2 jr 2 tot 6 jr 6 tot 12 jr > 12 jr	0.125 mg/kg (off-label) 0,25 mg/kg/dag in 2 dd; max 2,5 mg p/dag 2,5 mg 5 mg 5 mg	1 uur	1 u	4-8 u

verlenging van de QT-tijd.

Vooraf promotazine werkt anticholinerg en enigszins alfa-adrenoceptor blokkerend. Cyproheptadine remt zowel histamine als serotonine.

Tenslotte vertonen sommige antihistaminica een stimulering van de eetlust, dit is waarschijnlijk een gevolg van een licht anti-serotonine effect. Ook andere bijwerkingen zijn beschreven zoals insulten, dyskinesie, hallucinaties, psychologische veranderingen en zelfs psychose. Gebruik van promotazine bij kinderen jonger dan 1 jaar is gecontra-indiceerd aangezien dit middel in verband gebracht is met het optreden van wiegendood.

De nieuwere H1-antagonisten, bv. (levo-)cetirizine, (des-)loratadine en fexofenadine dringen minder goed in het centrale zenuwstelsel door op grond van hun moleculaire grootte, lipofobiciteit en/of electrostatische lading. Middelen die niet verder in de lever worden omgezet (zoals levo-cetirizine) verdienen de voorkeur omdat er minder risico bestaat op interactie met andere medicamenten.

Topische toediening (ogen, neus) heeft als voordeel dat de kans op systeem-bijwerkingen geringer is dan bij orale preparaten. Anderzijds worden vooral in het oog sommige preparaten niet goed verdragen. Ook kan het conserveermiddel (benzalkonium chloride) tot overgevoeligheidsreacties aanleiding geven. In vergelijking met de topisch toegediende cromonen (cromoglycinezuur) wordt een vergelijkbare sterkte van werking gevonden. Gebruik van antihistaminica op de huid wordt wel gebruikt bij jeukende insecten steken (Tripelenamine = Azaron), maar toch zoveel mogelijk beperkt vanwege het risico op sensibilisatie met als gevolg een contactallergie.

### *H2-antihistaminica*

H2-antihistaminica zijn bekend als remmers van maagzuurproductie maar worden ook wel gebruikt bij de behandeling van urticaria of bij anafylaxie. Bij de behandeling van urticaria kunnen H2-antagonisten (famotidine) een additief effect hebben ten opzichte van H1-anti-histaminica. Van het oudere middel cimetidine is het effect controversieel omdat dit middel microsomale

enzymen in de lever remt en zodoende aanleiding kan geven tot hogere spiegels van H1-antihistaminica.

Goede gerandomiseerde gecontroleerde studies over de toepassing bij anafylaxie en chronisch spontane urticaria ontbreken. Wel is vastgesteld dat het toevoegen van een H2-antihistaminicum aan een H1-antihistamine behandeling bij patiënten die experimenteel histamine toegediend kregen, leidde tot minder klachten van urticaria, flushing, hoofdpijn, hypotensie en rhinorroe. Het vermindert "wheal-and-flare" vorming maar verminderd niet de jeuk bij histamine huidreacties. In het algemeen wordt aangeraden om geen H2-antihistaminica te gebruiken als standaardbehandeling bij anafylaxie. Mogelijk bestaat er wel een indicatie bij hartritmestoornissen tijdens een anafylactische shock. Opvallend is dat anafylactische reacties op ranitidine zijn beschreven.

### **Sympaticomimetica (alfa- en bèta-agonisten)**

*Sympaticomimetica* zijn medicamenten die afgeleid zijn van adrenaline en het in het plantenrijk voorkomende efedrine (*ephedra sinica*). Deze middelen hebben alfa-1, alfa-2, bèta-1 en bèta-2 adrenerge effecten. De alfa-adrenerge component uit zich vooral door constrictie van arteriële vaten. De bèta-adrenerge component uit zich in een positief inotropoep en chronotropoep effect op het hart, relaxatie van gladspierweefsel en verwijding van arteriële vaten. De structuur van deze *catacholamines* kan gemodificeerd worden om specifieke effecten te bereiken. In de allergologie zijn naast adrenaline de alfa-1 selectieve producten (bv. xylometazoline, fenylefrine) en de bèta-2 selectieve bronchusverwijders (bv. salbutamol, terbutaline) relevant. Al deze middelen kenmerken zich door een (zeer) snel intredende maar relatief kortdurende werking met bovendien de neiging tot tachyfylaxie (bij langer gebruik afnemende effectiviteit). Oorspronkelijk waren ook een aantal niet of minder selectieve inhalatie bèta-agonisten in gebruik zoals isoproterenol, metaproterenol en fenoterol. Langer gebruik van deze middelen vergroot echter de kans op bijwerkingen. Later zijn beta-2 agonisten ontwikkeld met een langere werkingsduur zoals formoterol en salmeterol. Na inhalatie van deze "long acting bèta-agonists"

(LABA's) is het bronchusverwijdend effect tot 12-24 uur na toediening nog steeds meetbaar. Langwerkende bèta-2 agonisten hebben vooral een rol gevonden in de combinatie met een inhalatiecorticosteroïd omdat bij de behandeling van astma deze combinatie voor de patiënt eenvoudig is en de therapietrouw verbetert. Daarnaast geeft de combinatie een fundamenteel voordeel omdat bronchusobstructie bij astma meestal naast een spastische- ook een inflammatoire component heeft en door de combinatie de kans op tachyfylixie waarschijnlijk afneemt.

Hoewel zoveel mogelijk gebruik gemaakt wordt van selectief werkende producten is soms de combinatie van alfa- en bèta-adrenerge werking gewenst. Dit is bijvoorbeeld het geval bij de behandeling van anafylaxie met adrenaline. Hierbij zorgt de alfa-adrenerge component voor vasoconstrictie en bloeddrukverhoging, terwijl de bèta-adrenerge component een positief inotropisch en chronotropisch effect op het hart heeft, bronchusverwijdend is en mastcellen stabiliseert.

#### *Bijwerkingen van sympaticomimetica*

De bijwerkingen van sympaticomimetica zijn afhankelijk van de receptor-specificiteit en worden opgedeeld in de bijwerkingen op korte termijn en de bijwerkingen op middellange en lange termijn. Op korte termijn staan de tremoren, tachycardiën en /of andere ritmestoornissen, vasoconstrictie en gejaagdheid op de voorgrond. Daarnaast kan hyperglycaemie en hypokaliaemie optreden, evenals neurologische verschijnselen zoals insulden. Deze effecten ontstaan vooral door overdosering. Bij jonge kinderen moet men zeer terughoudend zijn met het gebruik van alfa-mimetica. Op langere termijn kan een verminderde gevoeligheid voor de activiteit van de sympaticomimetica optreden en zelfs een reboundeffect (bv. bekend van xylomethazoline: "otrivinisme"). Er is veel discussie over een mogelijke relatie tussen overmatig bèta-mimetica gebruik en astma mortaliteit. In het algemeen lijkt deze relatie toch te berusten op inadequate behandeling van de ontstekingscomponent bij astma, maar het is niet geheel uitgesloten dat ook in deze situatie een desensitisatie voor de

bronchusverwijdende sympaticomimetica mede een rol speelt. Gebruik van deze middelen lijkt daarom vooral geïndiceerd voor incidenteel gebruik terwijl een onderhoudsbehandeling met bèta-mimetica eigenlijk steeds gepaard zou moeten gaan met gelijktijdig gebruik van een ontstekingsremmend medicament.

#### **Glucocorticoïden**

Bijnierschors hormonen (glucocorticosteroïden) met hun synthetische analoga zijn een zeer effectieve klasse van geneesmiddelen voor de behandeling van allergische reacties vooral indien een anti-inflammatoir en vasoconstrictief effect gewenst is. Daarnaast remmen glucocorticoïden ook de desensitisatie die bij langduriger gebruik van bèta-mimetica kan optreden. De plasma halfwaardetijd van synthetische steroïden varieert van minder dan 2 uur voor budesonide, tot meer dan 5 uur voor mometason en fluticason. De biologische werking van glucocorticosteroïden komt trager op gang dan die van de meeste andere in de allergologie gebruikte middelen omdat binding aan de intracellulaire corticoïd receptor en transcriptie in de celkern vereist is. Bij systemische toediening valt een sterke toename van het aantal neutrofiële granulocyten in het bloed op met daarbij een duidelijke afname van de basofiele en eosinofiele granulocyten en monocyten. Glucocorticosteroïden hebben geen onmiddellijk effect op mastcellen. Op den duur kan wel een afname van mastcellen in de weefsels worden gevonden. Corticosteroïden verminderen CD4+ T-cellen maar niet de cytotoxische CD8 +T-cellen. Corticosteroïden remmen de activatie van lymfocyten en de expressie van cytokines die betrokken zijn bij inflammatoire (cel migratie) reacties. Ze veroorzaken ook apoptose van verschillende types lymfocyten. Het effect op lymfocyten is waarschijnlijk verantwoordelijk voor de sterke afname in DTH-reacties. Glucocorticoïden versterken inductie van IL-10 expressie door mononucleaire cellen en lijken de productie van regulatoire T-cellen te stimuleren. Terwijl op de boven beschreven manier glucocorticoïd de adaptieve immuunrespons sterk remmen blijft de innate immuunrespons grotendeels in stand. De humorale immuun



response (antistof vorming) wordt pas bij zeer hoge doseringen onderdrukt. Wateroplosbare corticosteroiden kunnen topisch worden toegediend maar hebben weinig voordeel boven orale toediening vanwege de snelle resorptie. De huidige lokaal toegediende glucocorticoiden zijn in het algemeen lipofiel waardoor minder systeemeffecten optreden. Fluticason propyonaat en budesonide blijven vele uren na toediening lokaal in het slijmvlies aanwezig. Corticosteroiden die lokaal in het slijmvlies worden afgebroken verminderen daarmee ook de kans op systemische bijwerkingen. Voor de inhalatoire route is bovendien de deeltjesgrootte van belang omdat slechts een relatief klein deel van de geïnhaleerde medicatie ook werkelijk in de longen terecht komt. Gebruik van een spacer en het wassen van de mond na inhalatie vermindert de kans op lokale bijwerkingen zoals heesheid en candida groei. De fijne deeltjes inhalatoren combineren het voordeel van minder mond/keel depositie met een diepere penetratie in de longen.

### *Bijwerkingen*

Orale en parenterale toediening van corticosteroiden kennen een spectrum aan mogelijke bijwerkingen zoals stemmingsveranderingen, depressie, toegenomen eetlust, verhoogde gevoeligheid voor infecties, naast de onderdrukking van de hypofyse-bijnier as. Daarnaast ziet men de bekende veranderingen in vetdepositie, neiging tot blauwe plekken, mineralocorticoïde effecten, hypertensie, striae aan de huid, osteoporose, spierzwakte en cataractvorming wat met name een risico is bij de oculaire toediening. De bijwerkingen van glucocorticosteroiden beperken hun toepassing zeker ook op de kinderleeftijd. Lokale toepassing in de vorm van corticosteroid neussprays en inhalatiemedicatie voor de longen evenals de corticosteroid zalven hebben het risico op bijwerkingen in belangrijke mate doen afnemen. Hoge doses geïnhaleerde corticosteroiden kunnen echter wel systemische effecten vertonen. Bekend is de vertraagde lengtegroei bij kinderen die meestal achteraf echter weer wordt ingehaald. Bij het gebruik van corticosteroiden in het oog moet men zeer terughoudend zijn. Bij chronisch gebruik

is controle van de oogarts nodig. Glucocorticoid neusspray kan gecontra-indiceerd zijn bij verhoogde oogboldruk. Het gebruik van depot corticosteroiden bij allergische aandoeningen wordt afgeraden, niet alleen vanwege een 4-6 weken durende suppressie van de hypofyse-bijnier as maar ook vanwege het risico op lokale lipoid necrose.

### **Cromonen (cromoglicinezuur)**

Cromoglicinezuur is in de zestiger jaren van de vorige eeuw ontwikkeld als inhalatie therapie. Aanvankelijk werd dit middel gebruikt bij astma en allergische rhinitis, later ook voor conjunctivitis en sommige vormen van voedselallergie. Door de opkomst van de lokale corticosteroiden en door de ontwikkeling van antihistaminica met minder sedatieve bijwerkingen is het gebruik van deze klasse medicamenten sterk afgenomen. De ontwikkeling van het enigszins sterker werkende nedocromil heeft aan deze neergang niet veel kunnen doen. Dit middel is in Nederland niet meer beschikbaar. Toch zijn het interessante stoffen, met name door de geringe kans op bijwerkingen. Cromonen remmen de fosforylatie van mestcelmembraan-eiwitten en blokkeren chloride kanalen waardoor de degranulatie van deze cellen niet tot stand komt. Niet alleen in mestcellen maar ook in andere (ontstekings) cellen worden inhibitoire effecten waargenomen. Na inhalatie van cromoglicinezuur wordt na 10 tot 15 minuten al een Tmax gemeten. De plasma T1/2 is rond de 100 minuten. Na orale toediening wordt slechts ongeveer 1% geresorbeerd. Zowel cromoglicinezuur als nedocromil hebben een duidelijk beschermend effect op allergeen geïnduceerde bronchusobstructie. Het effect op klinische parameters bij de behandeling van astma en allergische rhinitis is duidelijk minder. Bij de behandeling van conjunctivitis zijn beide middelen effectief gebleken. Deze toepassingen zijn nog steeds zeer relevant gezien de kans op bijwerkingen van corticosteroidpreparaten in het oog. Nedocromil is in Nederland niet meer op de markt. Cromoglicinezuur wordt nog weleens gebruikt bij de behandeling van astma bij kinderen. Het middel remt mogelijk ook de ontwikkeling van nieuw astma bij rhinitis patiënten



en zou de prognose van astma op de kinderleeftijd verbeteren. Cromoglicinezuur kan tevens worden gebruikt bij de behandeling van voedselallergie, 15 tot 30 minuten vóór een maaltijd ingenomen, vermindert het lokale symptomen (oral allergy klachten) op voedingsmiddelen. Zeker in vergelijking met antihistaminica is dit een vrij kostbare behandeling, kan het ernstige reacties op voeding niet voorkomen en wordt het tegenwoordig weinig meer voorgeschreven. Cromoglicinezuur per os wordt tevens weleens voorgeschreven bij patiënten met systemische mastocytose waarbij de gastrointestinale klachten op de voorgrond staan.

### *Bijwerkingen*

Over het algemeen worden van deze preparaten zeer weinig bijwerkingen gezien. Cromoglycine inhalatiepoeder geeft soms hoest of dyspnoe klachten.

### **Antileukotriëne middelen**

Leukotriënen zijn mediators die gevormd worden uit arachidonzuur. De cystenylleukotriënen (LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub> en LDE<sub>4</sub> en LTB<sub>4</sub>) zijn relevant in het ontstaan van astma. Leukotriënen worden gevormd in eosinofiele cellen, mestcellen en andere cellen. Het zijn potente, bronchusobstructieve mediators met ook een effect op bloedvaten. Leukotriënen veroorzaken niet alleen bronchoconstrictie maar ook lokaal oedeem en toegenomen mucusproductie. Farmacologische beïnvloeding is mogelijk met LT<sub>1</sub> receptorantagonisten en zgn. 5-lipoxygenase remmers. In Nederland is alleen de cystenyl leukotriëne receptor antagonist montelukast geregistreerd. Na een orale gift is de T<sub>max</sub> waarde 2-3 uur. Het middel wordt in de lever afgebroken. De T<sub>1/2</sub> waarde bedraagt 2.7-5.5 uur. Bij kinderen is bij gelijktijdig gebruik van sterke inductoren van het metabolisme in de lever rekening te houden met lagere bloedspiegels. Behandeling met montelukast geeft een remming van zowel vroege als late allergische reacties na allergeeninhalatie. Ook wordt een vermindering van het aantal eosinofiele bloedcellen gezien. Montelukast wordt toegepast als onderhoudsbehandeling bij astma.

Het middel werkt echter ook op allergische rhinitis. Montelukast wordt ook wel samen met H<sub>1</sub> en H<sub>2</sub> antihistaminica gebruikt bij therapieresistente chronische urticaria. Het is voor deze indicatie echter niet geregistreerd. In vergelijking met een relatief laag gedoseerd inhalatiecorticosteroid zijn leukotriëne remmers minder effectief bij allergisch astma. Nasale corticosteroiden zijn meer effectief bij de behandeling van allergische rhinitis dan leukotriëne remmers. Montelukast blijkt geen effect te hebben op atopische dermatitis.

Een subgroep van astmapatiënten reageert met bronchusobstructie op NSAID-preparaten. Deze vorm van astma, bekend onder de naam 'aspirin-exacerbated-respiratory-disease' (AERD) lijkt vooral gekenmerkt door overproductie van leukotriënen. AERD komt meer voor bij volwassenen maar is ook wel beschreven bij kinderen. Leukotriëne remmers zijn effectief in deze patiëntengroep. Het is belangrijk om aan patiënten uit te leggen dat leukotriëne remmers pas na enkele weken behandeling een maximaal effect zullen sorteren.

### *Bijwerkingen*

Bekende bijwerkingen van montelukast zijn hoofdpijn, nachtmerries en slapeloosheid. In zeldzame gevallen is een Churg-Strauss syndroom waargenomen, maar het is de vraag of deze bijwerking ontstond door het middel of door onttrekking van eerder gegeven systemische corticosteroidtherapie.

### **“Biologicals” of Biologica**

Biologicals zijn medicijnen, monoclonale antistof, die in het laboratorium met speciale biologische technieken worden gemaakt. Deze middelen grijpen op verschillende manieren in op het (allergische-) immunologische proces. Het effect van de behandeling is meestal pas na enige tijd duidelijk. In de Allergologie zijn deze middelen niet bedoeld voor het behandelen van acute reacties. Biologica worden parenteraal toegediend meestal in de klinische setting maar in toenemende mate ook thuis, indien de eerste toedieningen zonder problemen zijn verlopen. De behandeling

is kostbaar en wordt meestal ingezet als de gebruikelijke behandeling onvoldoende werkt. Vooralsnog worden deze middelen toegediend vanuit specialistische centra. Voor de allergologie zijn op dit moment Omalizumab en Dupilumab het meest relevant.

### *Omalizumab*

Omalizumab is een recombinant gehumaniseerde monoclonale antistof gericht tegen het Fc fragment van immuunglobuline E (IgE). Door complexen te vormen met IgE wordt het vrij circulerend IgE sterk gereduceerd, daarmee ook de binding van IgE aan mestcellen en basofielen. Omalizumab reduceert ook de expressie van de hoog affiene IgE receptor (FcεRI) op mestcellen. Dit leidt tot afname van het vrijkomen van mediator stoffen uit deze cellen maar ook tot verminderde infiltratie van eosinofiele granulocyten en T-cellen in longbiopsie materiaal van astmapatiënten. De Tmax waarde wordt na 7-8 dagen bereikt de T1/2 waarde pas na 26 dagen. Het klinisch effect is (bij astma) pas na maanden te beoordelen. Het middel is geregistreerd voor volwassenen en kinderen ouder dan 6 jaar met zeer ernstig allergisch astma. En bij chronisch spontane urticaria voor volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar. Het injectie interval is in principe 4 weken welke uitgebreid wordt bij goed resultaat.

Bij allergeen provocatie tests bij patiënten behandeld met omalizumab ziet men een afname van vroege en late allergische reacties. Het is nog onvoldoende duidelijk of omalizumab remodelling van de luchtwegen kan voorkomen. Een meta-analyse liet zien dat omalizumab in een aantal gevallen afbouw van orale corticosteroiden mogelijk maakt en een vermindering van exacerbatie frequentie bij astma oplevert. Niet alleen bij allergisch astma maar ook bij anafylactische reacties veroorzaakt door voedingsmiddelen of zonder duidelijke oorzaak lijkt het monoclonaal preventief te werken. Kinderen bekend met ernstige reacties op pinda vertoonden, behandeld met omalizumab, een duidelijke tijdelijke toename van de tolerantie ten opzichte van pinda, maar meestal geen complete remissie. Omalizumab gecombineerd met conventionele

injectie immunotherapie (SIT) vermindert de kans op bijwerkingen van SIT en verhoogt de effectiviteit van deze behandeling enigszins. Omalizumab in de behandeling van orale immunotherapie voor voeding zorgt voor een snellere op doseerfase en minder allergische reacties. Omalizumab is ook met succes gebruikt bij allergische rhinitis met therapieresistente neuspoliepen en soms bij patiënten met systemische mastocytose en recidiverende anafylactische reacties en bij het zogenaamde mestcelactivatie syndroom (MCAS).

De laatste jaren wordt Omalizumab in toenemende mate toegepast bij de behandeling van chronisch spontane urticaria. Het wordt ingezet bij patiënten die onvoldoende reageren op behandeling met hoge dosering antihistaminica en of aanvullende medicatie en is zeer succesvol gebleken. Veelal lukt het om na een gecombineerde behandeling met omalizumab en orale preparaten uiteindelijk alle medicatie uit te sluiten Anders dan bij astma wordt het middel bij urticaria toegepast in een vaste dosering, onafhankelijk van de IgE bloedspiegel.

### *Bijwerkingen*

Hoofdpijn na de injectie en pijnlijke injectie worden vaak gerapporteerd. De belangrijkste ernstige bijwerking van omalizumab is, ironisch genoeg, anafylaxie, dit komt echter zelden voor.

### *Dupilumab*

Dupilumab is een gehumaniseerde monoklonale antistof die de receptor voor interleukine 4 en 13 remt. Deze cytokines zijn essentieel bij atopische ontstekingsreacties. Dupilumab is goedgekeurd voor kinderen > 6 jaar met ernstig constitutioneel eczeem, matig tot ernstig astma met een type2 ontstekings profiel (ook bij volwassenen met ernstige chronische rhinosinusitis en neuspoliepen). Dupilumab wordt gedoseerd op basis van leeftijd, lichaamsgewicht en de indicatie en wordt toegediend door middel van een subcutane injectie.

De T-max waarde wordt na 3-7 dagen bereikt. Het injectie interval is in principe 2 weken. De steady-state-concentratie wordt doorgaans pas bereikt in week 16. Na staken van de behandeling

is het middel nog ca. 10 weken detecteerbaar in de circulatie.

Dupilumab wordt met name ingezet voor de behandeling van constitutioneel eczeem. Een recente studie bij kinderen met constitutioneel eczeem (dat onvoldoende werd gecontroleerd door conventionele middelen) liet zien dat er een klinisch en statistisch significante verbetering van de huidklachten ontstond als ook in de kwaliteit van leven score.

Echter ook bij ernstig allergisch astma bij kinderen blijkt Dupilumab een nuttige aanvulling van de gebruikelijke onderhoudsbehandeling te kunnen zijn. In een groep van 408 kinderen met onvoldoende gecontroleerd eosinofiel astma, (meer dan-) halveerde Dupilumab de exacerbatie frequentie. Ook was er een kleine maar significante verbetering van de FEV1 waarde in de actief behandelde groep tov de placebogroep.

### **Bijwerkingen**

*Overgevoelighedsreacties* (onmiddellijk of vertraagd) zijn gemeld met serumziekte/serumziekte-achtige symptomen (vasculitis, eosinofilie). Gevallen van herpes en enterobiasis zijn gemeld bij kinderen van 6 tot 12 jaar met matig tot ernstig astma.

*Conjunctivitis en keratitis*: visusstoornissen zijn gemeld in verband met conjunctivitis of keratitis, voornamelijk bij patiënten met constitutioneel eczeem. Vanwege de kans op infecties tijdens de therapie moeten geen levende vaccins toegediend worden. Het gebruik van dit geneesmiddel in de zwangerschap of tijdens het geven van borstvoeding wordt ontraden.

### **Farmacotherapie in de praktijk**

De details van optimale farmacotherapie worden besproken in de hoofdstukken over afzonderlijke allergische aandoeningen. Hier worden een aantal algemene principes besproken.

Sympathicomimetica worden vooral toegepast bij kortdurend gebruik. Voorbeelden hiervan zijn adrenaline bij anafylaxie, xylometazoline of

pseudo-efedrine bij passagiere neusobstructie, oxymetazoline oogdruppels bij heftige conjunctivitis (voorzichtig bij jonge kinderen!) en bèta-2 sympathicomimetica bij astma (aanvallen). Indien bij de behandeling van astma een *onderhoudsdosering* met bèta-mimetica wordt overwogen is het bijna altijd verstandig om daar een corticosteroid aan toe te voegen. Antihistaminica worden toegepast in die situaties waarbij het waarschijnlijk is dat histamine een belangrijke rol speelt zonder dat de inflammatoire component sterk op de voorgrond staat. Cromoglicinezuur is ook goed bruikbaar bij allergische conjunctivitis. Bij rhinitis stelt de werking teleur. Als neusobstructie op de voorgrond staat, is bijna altijd een topisch corticosteroid preparaat noodzakelijk. Nasale corticosteroiden verminderen ook de oogklachten. Bij meer ernstige rhino-conjunctivitis klachten is het meestal nodig om een oraal antihistaminicum te combineren met een lokale corticosteroid neusspray en bijvoorbeeld cromoglicine oogdruppels. Een zeer effectieve combinatie is die van azelastine met fluticason in een neusspray (Dymista). In bijna alle gevallen is het met deze combinaties mogelijk om de klachten van patiënten voor het grootste deel te laten verdwijnen. Cruciaal hierbij is dat de patiënt de medicatie elke dag gebruikt, onafhankelijk van het weer en gedurende de hele klachtenperiode. Meestal zal bij patiënten met een uitgesproken pollen allergische rhino-conjunctivitis specifieke (injectie of sublinguale) immunotherapie worden overwogen.

In het algemeen moet gesteld worden dat lokale toepassing van een geneesmiddel de voorkeur verdient boven een systemische toepassing. Dit geldt met name voor de corticosteroiden maar ook antihistaminica kunnen heel goed als oogdruppels of neusspray worden toegepast bij gelokaliseerde klachten. Indien één middel niet voldoende effectief is gaat dit principe niet altijd op omdat gelijktijdige lokale toepassing van verschillende middelen onhandig kan zijn en mogelijk ook interacties kan veroorzaken. Wanneer allergische klachten op meerdere locaties zoals ogen, neus en huid aanwezig zijn, verdient een oraal antihistaminicum de voorkeur. Soms wordt een lokaal middel niet goed verdragen,

bijvoorbeeld door epistaxis bij gebruik van nasale corticosteroiden. In die gevallen kan het wisselen van toedieningsvorm (poederinhaler i.p.v. spray) soms uitkomst bieden. In de praktijk komt de behandeling van allergische/atopische patiënten vaak neer op een combinatie van lokale en systemisch werkende middelen.

Indien rhino-conjunctivitis klachten gepaard gaan met astma is onderhoudsbehandeling met een inhalatiecorticosteroid al dan niet in combinatie met een langwerkend bètamimeticum meestal aangewezen. Cromoglycinezuur wordt nog wel bij jonge kinderen met (verdenking op) astma gebruikt vanwege het gunstige veiligheidsprofiel. De werking is echter duidelijk minder dan die van inhalatiecorticosteroiden. Montelukast wordt gebruikt bij patiënten met mild tot matig astma. De plaatsbepaling ten opzichte van laaggedoseerde inhalatiecorticosteroiden is nog niet geheel opgehelderd. De orale toedieningsvorm kan een voordeel zijn indien de patiënt ook rhinitis klachten heeft.

Indien naast respiratoire klachten ook sprake is van eczeem en/of een voedselallergie spreekt men wel van een “atopie syndroom”. Juist in deze patiëntengroep is een zorgvuldig uitgebalanceerde farmacotherapie belangrijk omdat luchtweg- en huidklachten elkaar soms lijken te beïnvloeden. Het gebruik van antihistaminica is soms aangewezen, maar van beperkte waarde tegen de jeukklachten bij eczeem. Oudere sedatieve antihistaminica zijn niet effectiever dan de nieuwere middelen. Bij eczeem staat de lokale therapie met corticosteroiden, calcineurineremmers (tacrolimus, pimecrolimus bij kinderen ouder dan 2 jaar), en/of soms nog teer preparaten (wordt bij astmapatiënten soms niet verdragen vanwege de geur). Dupilumab kan bij ernstig eczeem aangewezen zijn. Adviezen over de lokale therapie en huidverzorging mogen niet ontbreken. Bovendien is het belangrijk dat patiënten niet in verwarring worden gebracht door tegenstrijdige adviezen van verschillende behandelaars.

Antihistaminica zijn van nut bij patiënten met chronische spontane urticaria (CSU) en angio-oedeem. De hierbij gebruikte doseringen zijn

meestal duidelijk hoger dan in het geval van allergische rhino-conjunctivitis. Bij geïsoleerd angio-oedeem zonder “histamine verschijnselen” zijn deze medicamenten meestal niet effectief. Bij heftige acute urticaria is soms het toevoegen van een korte kuur orale corticosteroiden noodzakelijk. Bij onderhoudsbehandeling van CSU wordt het gebruik van corticosteroiden zoveel mogelijk ontweken. Hierbij kan het toevoegen van een H2-antihistaminicum en/of een leukotriëenremmer nuttig zijn (hoewel de wetenschappelijke onderbouwing hiervoor tot nog toe tekortschiet). Het ter beschikking komen van Omalizumab bij de behandeling van CSU heeft voor veel patiënten, zonder overdrijven, het leven weer dragelijk gemaakt. Vaak is het bij chronische urticaria mogelijk om na een behandelduur van ongeveer een half jaar voorzichtig de medicatie af te bouwen zonder dat een recidief van klachten optreedt.

Antihistaminica worden ook gebruikt bij allergische systeemreacties (anafylaxie) als additief medicijn naast de adrenaline. Bij een orale gift moet men zich realiseren dat de werking enige tijd op zich laat wachten en bovendien de werkzaamheid van antihistaminica in deze gevallen beperkt is. In Nederland is het enige beschikbare middel voor intraveneuze toediening clemastine (Tavegil). Toediening van i.v. clemastine moet echter het tijdig geven van adrenaline bij anafylaxie niet in de weg staan en de behandelaar dient bewust te zijn van de sederende werking en het negatieve effect op de bloeddruk die bij een ernstige anafylaxie reeds verlaagd kan zijn. Adrenaline is bij anafylaxie van beslissende betekenis. Toediening moet intramusculair of bij ernstige gevallen in een later stadium intraveneus (in verdunning, zeer voorzichtig en onder bewaking) plaats vinden.

## Referenties

- Assem ES, Schild HO. Inhibition by sympathomimetic amines of histamine release by antigen in passively sensitized human lung. *Nature* 1969;224:1028-9.
- Bacharier LB, Maspero JF, Katelaris CH, et al. Dupilumab in children with uncontrolled moderate-to-severe asthma. *N Engl J Med* 2021;385:2230-40.

- Chunrong Lin, IT, Lee, V, Sampath, Combining anti-IgE with oral immunotherapy. *Pediatric Allergy and Immunology* 2017;28:619-27.
- Curran, M. P., Scott, L. J., & Perry, C. M. Cetirizine. *Drugs* 2004;64:523-61.
- Del Cuvillo, A., Mullol, J., Bartra, J., et al. Comparative pharmacology of the H1 Antihistamines. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16: 3-12.
- De Monchy JG. Tweede generatie antihistaminica verdringt klassieke middelen *Pharmaceutisch Weekblad* 2005;9:287-92.
- Lin RY, Curry A, Pesola GR, Knigh R, et al. Improved outcomes in patients with acute allergic syndromes who are treated with combined H1 and H2 antagonists. *Ann Emerg Med.* 2000;36:462-8.
- Paller AS, Siegfried EC, Thaçi D, et al. Efficacy and safety of dupilumab with concomitant topical corticosteroids in children 6 to 11 years old with severe atopic dermatitis: A randomized, double-blinded, placebo-controlled phase 3 trial. *J Am Acad Dermatol* 2020; 83:1282-93.
- Parisia GF, Leonardia S, Ciprandi A, et al. Antihistamines in children and adolescents: A practical update. *Allergologia et Immunopathologia* 2020;48:753-62.
- Richtlijn chronisch spontane urticaria. *Federatie Medisch Specialisten* 2015.
- Rottier BL, Duiverman EJ. Anti-inflammatory drug therapy in asthma. *Paediatric Respiratory Reviews* 2009;214-9.
- Schleimer RP. Pharmacology of glucocorticoids in allergic disease. in: *Middleton principles and practice of allergy* 7th edition 2009. Mosby.
- Schwartz HJ, Kemp JP, Bianco S, et al. Highlights of the nedocromil sodium clinical study presentations. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:204-9.
- Schuttelaar ML, Coenraads PJ, Huizinga J, De Monchy JG, Vermeulen KM. Increase in vesicular hand eczema after house dust mite inhalation: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Contact Dermatitis* 2013;68:76-85.
- Shankar T, Petrov AA. Omalizumab and hypersensitivity reactions. *Curr Opin Allerg Clin Immunol* 2013;13:19-24.
- Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: Celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:1139-50.
- Wedi B, Wiczorek D, Raap U, et al. Urticaria und die therapie versagt. *Hautarzt* 2013;64:656-63.

# Diëtistische begeleiding bij voedselallergie

*Maaïke Schipper-Dijk en Debbie Smiet*

## Inleiding

Voedselallergie en niet-allergische voedselovergevoeligheid zijn complexe aandoeningen.

Dit vraagt om een goede samenwerking tussen de arts, allergie diëtist, verpleegkundig specialist, eczeemverpleegkundige en de (ouders van de) patiënt.

De diëtist heeft in zowel de diagnostiek als de behandeling een belangrijke rol. Een goede anamnese van de diëtist in het diagnostische traject is essentieel om zo ook eventuele juiste diagnostiek te kunnen verrichten. Bij de behandeling geeft de diëtist uitleg over het eliminatie dieet, volwaardige voeding en voorkomen van valkuilen

Voor het kind en de ouders is een voedselallergie ook een complexe aandoening. Het is belangrijk om de adviezen praktisch, eenduidig en toegesneden op hun specifieke leefsituatie te houden, zonder de volwaardigheid van de voeding uit het oog te verliezen. Adequate begeleiding kan onnodige dieetbeperkingen voorkomen. Ook zal dit de kwaliteit van leven ten goede komen.

Het is dan ook belangrijk dat de diëtistische begeleiding wordt verricht door diëtisten met een gerichte opleiding en voldoende ervaring. Vooral het diagnosticeren en begeleiden van meervoudige voedselovergevoeligheid vergt een specialisatie in voedselallergie.

## Rol van de diëtist

Goede begeleiding door een diëtist is bij de behandeling van voedselallergie onmisbaar. De diëtist kan op verschillende momenten van de behandeling om diverse redenen ingeschakeld worden. De diëtist kan een belangrijk aandeel hebben bij de diagnostiek van voedselallergie.

Denk hierbij bijvoorbeeld aan een situatie dat iemand aangeeft klachten te hebben na het eten van een product of dat iemand gesensibiliseerd is voor een allergeen, maar dat niet duidelijk is of dit allergeen (alsnog regelmatig) wordt genuttigd omdat het mogelijk verborgen is in de voeding. Indien dit allergeen wordt gegeten zonder klachten kan het advies gegeven worden dit juist in de voeding te behouden en vooral niet te gaan elimineren op basis van sensibilisatie. Indien het allergeen niet aanwezig in de voeding of juist verdacht is voor allergische reacties is vervolg diagnostiek geïndiceerd.

De diëtist neemt een specifieke (voedings) anamnese af en kan daarbij als hulpmiddel een voedseldagboek door de patiënt of diens ouders laten bijhouden. Hierin noteert men exact welke producten van welk merk de patiënt heeft gegeten/gedronken en welke klachten daarop volgden. Op basis van de anamnese kan de diëtist de relatie tussen blootstelling aan voedselallergenen en opgetreden klachten beoordelen.

De diëtist geeft uitleg over het te volgen dieet, de striktheid, valkuilen, etiketten lezen, volwaardigheid van de voeding in combinatie met praktische tips.

Een centrale rol speelt de volwaardigheid van de voeding van moeder en/of kind, als deze door eliminatie van essentiële voedingsmiddelen tekorten gaat vertonen.

Naast begeleiding in de eliminatie heeft de diëtist ook een belangrijke rol bij introducties van (nieuwe) voedingsmiddelen. Bv bij angst en/of een negatieve test in het ziekenhuis. Aangetoond is dat begeleiding na een negatieve provocatie test tot een succesvollere introductie leidt van het



allergeen dan zonder begeleiding (82 vs 56%). Daarnaast helpt de diëtist met het introduceren van allergenen bij jonge kinderen die het allergeen nog niet gegeten hebben, ter preventie van het ontwikkelen van voedselallergieën (zie hoofdstuk 21, preventie). Als laatste is er een belangrijke rol weg gelegd voor de diëtist bij de herintroductie van allergenen indien er partiele tolerantie bestaat of is ontstaan zoals bv bepaalde verhitte vormen van voeding (denk aan hoog verhit kippenei of koemelk) die dan vaak zonder klachten genuttigd kunnen worden.

Meer specifiek beschikt de diëtist over uitgebreide kennis die van toegevoegde waarde is in bijvoorbeeld de volgende situaties:

- Bij de diagnostiek van een (complexe) voedselallergie.
- Adviezen tav (diagnostisch) eliminatiedieet. Een diëtist kan uitleggen hoe etiketten moeten worden geïnterpreteerd, striktheid van het dieet, mogelijke kruisbesmetting en valkuilen. Daarnaast adviseren welke alternatieve ingrediënten in recepten gebruikt kunnen worden.
- Bewaken volwaardige voeding, voorkomen deficiënties en eventueel adviezen geven ten aanzien van suppletie.
- Opstellen van provocatie receptuur.
- Preventie voedselallergie door vroege introductie allergenen (vanaf 4 maanden).
- Hulp bij herintroductie allergenen na negatieve provocatie.
- Hulp bij introductie allergenen bij een partiele tolerantie, zoals hoog verhit koemelk en kippenei.
- Problemen met de introductie van bijvoeding (bijv. vanwege verdenking op overgevoeligheid voor andere voedingsmiddelen of weigering i.v.m. smaak of angst).
- De diëtist kan ingezet worden om de patiënt (of ouders/begeleiders) te ondersteunen in de communicatie met derden (kinderdagverblijf, school etc) aangaande de voedselallergie, om de patiënt en het gezin te helpen een zo normaal mogelijk leven te leiden.
- Educatie over sociale aangelegenheden, zoals dagjes weg, uit eten gaan, traktaties, feestjes

en reizen naar het buitenland.

## Anamnese

De diagnostiek van voedselallergie is vaak niet eenvoudig. Een goede anamnese is daarom essentieel bij verdenking op een voedselallergie. Tijdens het diagnostisch proces kan een diëtist in een uitgebreide analyse van het dieet de relatie tussen klachten en voeding proberen te leggen met behulp van een klachten en een voedingsanamnese.

Bij de klachtenanamnese is het belangrijk om te letten op de tijdsrelatie tussen de inname van een bepaald voedingsmiddel en het ontstaan van de klachten, de reproduceerbaarheid ervan en de aard en ernst van de klachten. Nagevraagd wordt hoeveel er van het product is gebruikt. Verder dienen de samenstelling en bereiding van de voeding te worden uitgevraagd, want deze kunnen invloed hebben op de klachten en de allergeniciteit.

Tijdens de voedingsanamnese maakt de diëtist een uitgebreide analyse van de relatie tussen voeding en de klachten. Indien van toepassing kan de diëtist daarbij gebruikmaken van de gegevens uit een bijgehouden voedseldagboek met klachtenregistratie. Bij de analyse wordt zowel gelet op de samenstelling van de voeding en of de voeding alle voedingsstoffen levert die nodig zijn (volwaardigheid) als op de aanwezigheid van verborgen bronnen van het verdachte voedingsmiddel.

Bij een IgE-gemedieerde voedselallergie ontstaan de klachten binnen twee uur na de inname van het voedingsmiddel. Atypische klachten, zoals gedragsproblemen of gastro-intestinale klachten zonder andere specifieke allergische symptomen, blijken vrijwel nooit te herleiden naar een voedselallergie.

Als ouders zelf in de veronderstelling zijn dat de klachten van hun kind worden veroorzaakt door een voedselallergie, is het belangrijk te achterhalen waarop zij deze veronderstelling baseren. Niet altijd zal er sprake zijn van een duidelijk 'verdacht' voedingsmiddel, maar soms zijn de ouders overtuigd van een specifieke relatie.

Dergelijke vermoedens moeten kritisch worden geanalyseerd. Belangrijke informatie voor de diëtist is op welke grond de verdenking berust, wat de ouders weten (of denken te weten) over voedselallergie, of het kind al een dieet volgt en wat het effect daarvan is.

Afhankelijk van de klachten moet differentiaal diagnostisch ook worden gedacht aan andere verklaringen voor de klachten, zoals voedingsfouten, virale infecties, gastro-oesofageale refluxziekte, obstipatie, eosinofiele oesofagitis, gastro-enteritis, colitis en FPIES.

Buikpijn, obstipatie, hoofdpijn, algehele malaise en slechte eetlust kunnen ook worden veroorzaakt door een onvolwaardige of onevenwichtig samengestelde voeding. De voeding van veel kinderen bevat een overmaat aan mono- en disachariden, weinig vet en essentiële vetzuren en te weinig voedingsvezels en micronutriënten. De diëtist dient dit mee te nemen in de beoordeling. Optimalisering van het eetpatroon kan dan al veel problemen verhelpen

### **Diagnose voedselallergie**

De diagnose voedselallergie wordt gesteld op grond van verzamelde gegevens uit de medische gegevens en de diëtistische anamnese. Bij het opstellen van het behandelplan wordt ook de hulpvraag van de ouder(s)/verzorger(s) en/of het oudere kind betrokken.

Niet altijd is een uitgebreide analyse noodzakelijk, denk daarbij aan een ouder kind met een oraal allergie syndroom waarbij de hulpvraag louter praktische informatie behelst.

### **Behandeling/behandelplan**

Bij een voedselallergie bestaat de behandeling uit een eliminatiedieet. Bij een eliminatiedieet loopt de patiënt de kans op een onvolwaardige voeding. Controle op volwaardigheid van de voeding en adviezen hieromtrent dienen daarom ook te worden meegenomen in de behandeling. Daarnaast kunnen provocaties en introducties een rol spelen in de behandeling. Een goede

samenwerking met de behandelend kinderarts(-allergoloog) is dan ook essentieel.

Op grond van de medische gegevens en diëtistische anamnese kan een diëtistische diagnose worden gesteld. Dit wordt omgezet in een multidisciplinair behandelplan. Bij het opstellen van het behandelplan wordt zeker ook de hulpvraag van ouders en kind meegenomen om zo ook de kwaliteit van leven te verbeteren.

Er is een verschil tussen de dieetbehandelplannen in het kader van diagnostiek en die met een therapeutisch doel. Er kan een onderscheid gemaakt worden tussen het dieetbehandelplan tijdens het diagnostisch traject en in de therapeutische fase. Tijdens het diagnostisch traject wordt een bijdrage geleverd aan het stellen van de diagnose en worden de klachten in kaart gebracht. In de therapeutische fase staat het voorkómen van klachten centraal.

### **Diagnostisch dieet**

In het diagnostische traject gaat het vooral om het inventariseren van de klachten en het stellen van de diagnose. Tijdens dit proces kan de diëtist in een uitgebreide analyse van de voeding de relatie tussen voeding en de klachten proberen te leggen. Een uitgebreide voedings- en klachtenanamnese is hierbij belangrijk. Op basis van de anamnese wordt een meer of minder uitgebreid eliminatieadvies opgesteld. Bij borstgevoede zuigelingen laat de moeder in overleg met de diëtist de producten uit de voeding weg die verdacht zijn voor de klachten. Soms is het verstandig om eerst nog gericht allergologisch onderzoek te doen.

Ook adviezen over de samenstelling van het diagnostisch dieet en de begeleiding ervan horen tot de taken van de diëtist. Daarbij geeft de diëtist ook adviezen hoe de ouders moeten omgaan met bewerkte producten, hoe strikt de adviezen moeten worden nageleefd, welke valkuilen er zijn en over het sporenbeleid.

### **Therapeutisch dieet**

De definitieve diagnose voedselallergie berust op

de uitkomsten van het diagnostisch eliminatiedieet en de (dubbelblinde) provocatie of herintroductie. Ook kan en definitieve diagnose duidelijk zijn bij ingestie van een allergeen en een duidelijke allergische reactie waarbij sensibilisatie de reactie bevestigd. Hierbij is een provocatie overbodig.

Pas als de diagnose vaststaat, kan in overleg met de behandelend arts worden overgegaan op een therapeutisch eliminatiedieet.

In de therapeutische fase staat het voorkómen van klachten centraal. Als een kind een therapeutisch dieet gaat volgen, moet extra aandacht worden besteed aan de volwaardigheid van het dieet. Het is derhalve belangrijk dat de diëtist nadrukkelijk wijst op het vermijden van 'verborgen' allergenen. Het verbeteren van de kwaliteit van leven is een ander belangrijk aspect van de begeleiding. Ook de noodzakelijke gedragsverandering ten aanzien van de voeding kan door de diëtist worden begeleid.

De diëtist heeft samen met de arts ook een rol bij de bewaking van de duur van de eliminatie. Een allergie voor koemelk en kippenei is in de regel bijvoorbeeld een voorbijgaand probleem. Van tijd tot tijd is het nodig te evalueren of de eliminatie nog dient te worden voortgezet.

De adviezen dienen qua samenstelling en consistentie van de voeding aangepast te worden aan de leeftijd van het kind.

### Etiketten lezen

Bij een voedselallergie is het goed lezen van etiketten onmisbaar. Het kost de ouders (en

kinderen) meer tijd om de juiste producten te kiezen, echter verkleint de kans op accidentele allergische reacties. De diëtist geeft gedegen uitleg over het interpreteren van etiketten.

De Europese wetgeving heeft veertien stoffen als verplicht te etiketteren allergeen benoemd. Dit zijn koemelk, kippenei, pinda, noten (hazelnoten, amandelen, walnoten, cashewnoten, pistachenoten, pecannoten, paranoten en macadamianoten), soja, sesamzaad, glutenbevattende granen (tarwe, rogge, haver, gerst, spelt, Khorasan-tarwe/Kamut®), schaaldieren, weekdieren/vis, mosterd, lupine, selderij en zwaveldioxide en sulfiet (bij concentraties > 10 mg SO<sub>2</sub> per kilo of per liter). Ze worden alle 14 afzonderlijk besproken later in dit hoofdstuk.

Voor deze allergenen geldt een 0% regel; ook kleine hoeveelheden moeten worden genoemd op het etiket als ze aanwezig zijn in een levensmiddel. Er zijn enkele uitzonderingen, waarbij afgeleide stoffen van deze allergenen niet vermeld hoeven te worden op het etiket, zoals bijvoorbeeld distillaten. Zie tabel 24.1 voor alle uitzonderingen.

Het is belangrijk om ouders het verschil tussen de ingrediëntendeclaratie en voedingswaardedeclaratie uit te leggen. De ingrediëntendeclaratie informeert over de aanwezige ingrediënten in een product in dalende volgorde van het gewicht. Bij de voedingswaardedeclaratie wordt een opsomming gegeven van de hoeveelheid energie en waaruit deze energie verkregen wordt zoals o.a. koolhydraten, vetten en eiwitten. Deze eiwitten moeten niet verward worden met de

**Ingrediënten:** gekookte gekruid kippenvlees 33% (kippenvlees, water, zetmeel, suiker, specerijen), stabilisator: E452, **SOJA**bonenpoeder, kruiden, aroma, satesaus 22% (gemalen, **PINDA'S**, suikerstroop, azijn, water, zout), **TARWE**, gemodificeerd zetmeel, specerijen (bevat **SELDERIJ**), suiker, knoflook stukjes, **PINDA**stukjes 2%, mosterd, zout, citroensap, natuurlijke aroma's (bevat **MELK**)  
**Allergie informatie:** bevat soja, pinda, tarwe en melk, kan sporen van noten bevatten.

Figuur 24.1. Voorbeeld van een etiket

Tabel 24.1: Allergenen waarbij afgeleide stoffen niet vermeld hoeven te worden op het etiket.

Ingrediënten en producten daarvan	Met uitzondering van
<b>Glutenbevattende granen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Glucosestroop</li> <li>• Maltodextrine/dextrose</li> <li>• Granen voor distillaten</li> </ul>
<b>Schaaldieren</b>	Geen
<b>Eieren</b>	Geen
<b>Vis</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Visgelatine gebruikt als drager voor vitamines en carotenoïdepreparaten (geel/oranje kleurstoffen)</li> <li>• Visgelatine of vislijm gebruikt als klaringsmiddel in bier, cider, wijn</li> </ul>
<b>Pinda</b>	Geen
<b>Soja</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Volledig geraffineerd e) sojaolie en -vet</li> <li>• Tocoferolen (vitamine E)</li> <li>• Fytosterolen, fytosterolesters, fytostanolesters</li> </ul>
<b>Melk (inclusief lactose)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wei voor distillaten</li> <li>• Lactitol (zoetstof)</li> </ul>
<b>Noten (zie lijst)</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Noten voor distillaten</li> </ul>
<b>Selderij</b>	Geen
<b>Mosterd</b>	Geen
<b>Sesamzaad</b>	Geen
<b>Zwavel dioxide en sulfieten (&gt;10 mg/kg)</b>	Geen
<b>Lupine</b>	Geen
<b>Weekdieren</b>	Geen

allergeeneiwitten.

De diëtist geeft uitleg over de manier waarop allergenen worden vermeld op het etiket, bijvoorbeeld dat de ingrediënten met een duidelijke verwijzing naar het desbetreffende allergeen op het etiket staan. Een voorbeeld daarvan is 'weipoeder (melk)', wanneer gebruik gemaakt wordt van weipoeder. Ook moeten de allergenen opvallen in de ingrediëntendeclaratie. Dit kan door gebruik van een ander lettertype (vet, cursief of

hoofdletters). Soms staat er een opsomming van de allergenen onder de ingrediënten, maar dit is niet verplicht en niet altijd volledig. Het is belangrijk om altijd de ingrediënten na te kijken.

Er bestaat geen wetenschappelijke definitie (in mg allergeen eiwit) voor 'sporen'. Deze term wordt door fabrikanten gerapporteerd voor het geval er onbedoeld enige hoeveelheid van het voedselallergeen in het product terecht is gekomen. Dit kan gebeuren door kruisbesmetting

door het productieproces of personen. Het vermijden van sporen wordt dan ook meestal niet geadviseerd, omdat het onduidelijk is of het voedselallergeen (inclusief de hoeveelheid) per ongeluk in het product terecht is gekomen. Kinderen en ouders moeten hierover de juiste voorlichting krijgen.

### **Koken met een voedselallergie**

Het vermijden van de allergenen is één ding, daarnaast is het belangrijk om kruisbesmetting tijdens het koken en eten te voorkomen. Ook kan de mate van verhitting van het voedselallergeen een rol spelen. De diëtist kan hier adviezen over geven, net als over het vervangen van bepaalde ingrediënten. Voor kippenei zijn er bijvoorbeeld eivervangers te koop ('egg replacer').

### **Eten buiten de deur en op reis**

Ouders en kinderen moeten ook goed geïnformeerd worden over wat er allemaal wél mogelijk is met betrekking tot uit eten gaan, eten op school of op het kinderdagverblijf, bij feestjes en kinderpartijtjes. Jongeren die gaan studeren en op kamers gaan wonen, hebben baat bij een goede voorlichting. Het op reis gaan met een voedselallergie vraagt enige voorbereiding. Hierin kan een diëtiste ondersteunen en begeleiden. Sinds december 2014 zijn niet alleen de horecabedrijven verplicht om allergeneninformatie te verstrekken over onverpakte producten, maar ook de slager, bakker en de supermarkt.

### **Allergenen**

Allergische reacties komen op het ene allergeen vaker voor dan op het andere allergeen. Hieronder worden kort de meest voorkomende allergenen besproken.

#### *Koemelk*

Koemelkallergie komt vaak voor bij zuigelingen. Hun eerste contact met dit eiwit gaat meestal via de borstvoeding of flesvoeding. Bij zuigelingen die borstvoeding krijgen, kan de diëtist de moeder uitleg geven over een koemelkvrij dieet. Er bestaan

ook speciale kunstvoedingen vrij van koemelk, zoals de eiwithydrolysaten op basis van wei-eiwit of caseïne (eHF) en kunstvoedingen op basis van vrije aminozuren (AA).

Bij een allergie voor koemelk op latere leeftijd is het belangrijk alle **dierlijke** soorten melk en melkproducten en alle producten waarin melk of melkbestanddelen zijn verwerkt, uit de voeding te elimineren. Melk wordt in veel levensmiddelen als hulpmiddel gebruikt. Zo wordt het vaak als plakmiddel, smaakstof of om te kleuren gebruikt. Het is aan te raden om naast koemelk (en buffelmelk) geen enkele vorm van dierlijke zuivel te gebruiken. Eliminatie van koemelk heeft consequenties voor de volwaardigheid van de voeding wat betreft eiwitten, vitamines en mineralen. De diëtist houdt hier rekening mee in het voedingsadvies.

Ook in medicijnen en persoonlijke verzorgingsproducten, zoals tandpasta, worden melk(bestanddelen) verwerkt. Lactose wordt bijvoorbeeld veel gebruikt als dragermateriaal bij droge poedervormige producten of als vulstof van tabletten.

Bedenk dat een koemelkallergie iets anders dan een lactose-intolerantie is: bij een koemelkallergie is er een allergie voor het koemelk-eiwit, bij een lactose-intolerantie is er een overgevoeligheid voor lactose (melksuiker).

#### *Kippenei*

Als er sprake is van een kippenei-allergie zal het allergeen ei geheel of gedeeltelijk vermeden moeten worden. Eieren kunnen verwerkt zijn in zowel allerlei soorten voedingsmiddelen als non-foodproducten. De diëtist kan uitleg geven over het dieet vrij van kippenei. Alle soorten eieren, eiergerechten of producten waarin ei of ei bestanddelen zijn verwerkt, worden geëlimineerd. Bij een dieet vrij van kippenei wordt geadviseerd ook andere eieren (bijvoorbeeld eendeneieren) te vermijden. De diëtist kan uitleg geven over te gebruiken ei-ervangers.

Belangrijk is om ouders en kinderen uitleg te geven over de verhitting van kippenei. Het maakt namelijk

verschil of een ei rauw, gekookt of verwerkt in producten wordt geconsumeerd. Sommige kinderen die wel een gekookt ei verdragen, maar een reactie vertonen op rauw ei. De diëtist houdt hier in haar advisering rekening mee.

### *Pinda*

Als er sprake is van een pinda-allergie, zal het allergeen pinda vermeden moeten worden. Een pinda wordt vaak verward met noten. Al wordt een pinda ook wel aardnoot, grondnoot, olienoot of apennoot genoemd, toch behoort het tot de peulvruchten. De peulvrucht behoort weer tot de bonen (vlinderbloemigen).

Het kan zijn dat een kind niet alleen allergisch is voor pinda, maar ook voor andere peulvruchten, zoals linzen, erwten, bonen en lupine. Sommige kinderen met een pinda-allergie kunnen ook geen soja verdragen. Verder kan een primaire allergie voor pinda ook het gevolg zijn van een kruisallergie. Het gaat dan om het orale-allergiesyndroom (OAS) (zie Orale-allergiesyndroom (OAS)).

Het pinda-allergeen blijft stabiel bij verhitting. Behalve pinda wordt ook de olie uit de pinda gebruikt (arachideolie). Ook versgeperste oliën kunnen pinda-eiwitten bevatten. En vitamine D-druppels, die geadviseerd worden voor kinderen tot 4 jaar, kunnen pindaolie bevatten. Maar ook dit soort voedingssupplementen moet voldoen aan de Warenwet; de ingrediënten moeten op het etiket staan vermeld, zodat het allergeen altijd terug te vinden is. De kans op een allergische reactie op oliën is nauwelijks aanwezig omdat dit de meest zuivere farmaceutische vorm betreft. Mogelijke pinda-eiwitten die een allergische reactie kunnen veroorzaken, zijn er tijdens het proces uit gefilterd. Bekijk per casus of eliminatie van pindaolie ook nodig is.

### *Noten*

In het geval van een notenallergie zal het allergeen noten vermeden moeten worden. Er bestaan veel verschillende noten waarvoor een allergie kan bestaan. Kinderen kunnen allergisch zijn voor één bepaalde noot of voor verschillende noten.

Noten zijn boomvruchten en worden ook wel schaalvruchten genoemd. Onder noten worden binnen de Nederlandse Warenwet de volgende soorten verstaan: amandelen, hazelnoten, walnoten, cashewnoten, pistachenoten, pecannoten, paranoten en macadamianoten. Noten worden in veel producten gewerkt: pesto bevat bijvoorbeeld vaak cashewnoten en ook in huidverzorgingsproducten kunnen noot(bestanddelen) verwerkt zijn.

Het notenallergeen blijft stabiel bij verhitting. Bekijk per casus of eliminatie van geraffineerde notenolie ook nodig is.

Naast een primaire allergie voor noten, kan een notenallergie ook het gevolg zijn van een allergie voor berkenpollen. Het gaat dan om OAS (Orale-allergiesyndroom).

### *Soja*

Als er sprake is van een soja-allergie zal het allergeen soja vermeden moeten worden. Soja behoort tot de familie van de peulvruchten en is verwerkt in veel producten. Denk hierbij aan sojamelk, tempé, tahoe, sojameel, sojaolie en bijvoorbeeld ketjap. Bij een dieet vrij van soja moet soja geëlimineerd worden uit de voeding. Soja wordt in de voedingsmiddelenindustrie ook ingezet als structuurverbeteraar (bijvoorbeeld als broodverbeteraar). Sojalecithine wordt gebruikt als emulgator en 'eiwitvuller' en sojabonen worden gebruikt als vleesvervanger. En het wordt ook toegevoegd aan sommige medicijnen, huidverzorgingsproducten, lijm en diervoeding.

Eliminatie van volledig geraffineerde sojaolie en sojavet is niet nodig; daarin is geen allergeen meer aantoonbaar. Deze uitzondering is opgenomen in de laatste EU-verordening met betrekking tot de etikettering van allergenen. Overleg met de behandelend allergoloog over de eliminatie van sojalecithine bij het gevaar voor anafylaxie.

Bij een allergie voor soja kan een allergie voor andere peulvruchten, zoals bonen, erwt, lupine of pinda, voorkomen. Naast een primaire allergie voor soja, kan een anafylaxie op soja het gevolg zijn van



een kruisallergie voor pollen.

### Tarwe

Als er sprake is van een tarweallergie zal het allergeen tarwe vermeden moeten worden. Tarwe is een van de belangrijkste graangewassen en behoort tot de grassenfamilie (Poaceae). Andere granen als gerst, rogge, maïs en rijst zijn verwant aan tarwe. Ook deze kunnen klachten geven bij een tarweallergie, maar het hoeft niet.

Een tarweallergie is een allergische reactie die via de IgE-antistoffen verloopt. Dit wijkt af van coeliakie (glutensensitiviteit): er is een essentieel verschil tussen het tarwevrije dieet bij tarweallergie en het glutenvrije dieet bij coeliakie. Bij een tarweallergie worden andere glutenbevattende granen, zoals rogge, gerst en haver, over het algemeen wel verdragen. Sommige glutenvrije producten kunnen worden gebruikt in het tarwevrije dieet. Een glutenvrij product is echter niet automatisch tarwenvrij. Bij een tarweallergie is er sprake van een allergische reactie op verschillende soorten eiwitten die in tarwe voorkomen, gluten is er één van. Sommige producten zijn gemaakt op basis van glutenvrij tarwe(zetmeel): deze producten zijn vrij van gluten, maar niet vrij van andere tarwe-eiwitten.

In zeldzame gevallen treden heftige reacties op voedingsmiddelen alleen op na een inspanning. Dit wordt een inspanningsafhankelijke voedsel geïnduceerde anafylaxie genoemd. Als deze vorm van voedselallergie zich voordoet, wordt dit vaak veroorzaakt door tarwe. De allergie komt (meestal) pas tot uiting als na het nuttigen van het desbetreffende allergeen (vaak tarwe) binnen vier uur bepaalde mate van inspanning wordt verricht. Bij het tarwevrije dieet kunnen tekorten voorkomen aan onder andere de B-vitamines (vooral vitamine B2), ijzer en voedingsvezel. Adequate vervanging door andere volwaardige graanproducten is belangrijk.

Tarwe kan ook voorkomen in bijvoorbeeld cosmetica en knutselmateriaal, zoals bijvoorbeeld klei, waarbij reacties door contact via de handen kunnen plaatsvinden.

### Vis

Als er sprake is van een visallergie zal het allergeen vis vermeden moeten worden. Een allergie voor verschillende soorten vis is mogelijk maar ook voor een solitaire vis. Denk aan: aal, ansjovis, bliek, bokking, bot, brado, (zalm)forel, griet, haai, haring, heilbot, hom, kabeljauw, karper, kaviaar, kipper, kongeraal, koolvis, kuit, leng, makreel, meerval, pangasius, paling, poon, rog, sardien, schar, schelvis, schol, snoek, steur, stokvis, tarbot, tilapia, tong, tonijn, (zalm)wijting, zalm, zeebaars, zeeduivel en zeewolf. Bij een visallergie reageren de meeste mensen op meerdere vissoorten, al hoeven zeker niet alle genoemde vissoorten een allergische reactie te geven dus aanvullende anamnese en diagnostiek is hier geïndiceerd.

Naast een allergische reactie kan een reactie ook veroorzaakt worden door hoge concentraties histamine. Soms wordt een histaminevergiftiging door vis verward met een allergie voor vis. Ook kunnen verschijnselen veroorzaakt worden door een visparasiet, de *Anisakis simplex*, waarvan de larven in (zee)vis aanwezig kunnen zijn. In de anamnese moet hier rekening mee worden gehouden: de soort vis, hoeveelheid, bereiding, houdbaarheid en eerdere inname dienen uitgebreid te worden nagevraagd.

Vis wordt vaak in herkenbare vorm geconsumeerd, maar het kan ook zijn verwerkt in diervoeders, voedingssupplementen en bijvoorbeeld lijm van zegels.

### Schaaldieren

Als er sprake is van een allergie voor schaaldieren zal het allergeen schaaldieren vermeden moeten worden. Schaaldieren (ook bekend als kreeftachtigen of crustaceën) zijn te herkennen aan het stevige pantser, de schaal waardoor het lichaam wordt beschermd. Verschillende soorten schaaldieren zijn garnalen (gamba), krabben en kreeften (zeekreeft, langoest, langoestine/scampi, rivierkreeft).

Ongeveer 1 % van de bevolking heeft een allergie voor vis of schaaldieren. Een schaaldierallergie komt vooral voor bij volwassenen. Een allergie voor schaaldieren kan gecombineerd met een allergie

voor weekdieren voorkomen.

Schaaldieren worden vaak in herkenbare vorm gegeten, maar ze kunnen ook zijn verwerkt in voedingsmiddelen (bijvoorbeeld kroepoek), gezondheidspreparaten, voedingssupplementen, lijm van zegels en eetbare verpakkingen.

### *Weekdieren*

Als er sprake is van een allergie voor weekdieren zal het allergeen weekdieren vermeden moeten worden. Weekdieren (Mollusca) hebben hun naam te danken aan de weekheid en het vaak slijmerige lichaam. Onder weekdieren vallen schelpdieren (zoals mosselen en oesters), inktvissen en slakken (wulken en alikruiken, vooral in België ook bekend als krukels of kreukels). Verschillende namen van weekdieren zijn: abalones, zeeoor, alikruik/kr(e)ukel, gortschelp, hartmosselen, inktvis, kammosselen, kamschelp, kokkel, hartschelp, mosselen, octopus (pulpo), oesters, pijlinktvis (calamares), sint-jakobsschelpen, slakken (escargots), strandjagers, venusschelp, wulk en zeekat (sepia-inktvissoort).

Een allergie voor weekdieren kan gecombineerd met een allergie voor schaaldieren voorkomen maar ook solitair. Ook is er een kruisallergie mogelijk met schaaldieren, huisstofmijt en insecten.

Weekdieren worden vaak in herkenbare vorm gegeten, maar kunnen ook zijn gebruikt in gezondheidspreparaten, voedingssupplementen, lijm van zegels en eetbare verpakkingen.

### *Sesam*

Als er sprake is van een sesamallergie zal het allergeen sesam vermeden moeten worden. Sesam (*Sesamum indicum*) zijn de zaden van een plant die voornamelijk in India, China en Korea groeit, maar ook voorkomt in de Verenigde Staten en Latijns-Amerika. Sesam is een kruidachtige plant van de familie Pedaliaceae. De zaden (verkrijgbaar in wit, bruin en zwart) worden in zijn geheel gebruikt, geplet of verwerkt tot olie.

Sesamzaad, sesampasta en sesamolie worden in

verschillende producten gebruikt (bijvoorbeeld hummus of tahin), maar worden ook toegepast in medicijnen en cosmetica.

### *Mosterd*

Als er sprake is van een mosterdallergie zal het allergeen mosterd vermeden moeten worden. Mosterdzaad wordt veel gebruikt in smaakmakers en sauzen. Mosterd kan ook in non-foodproducten, zoals farmaceutische producten, voorkomen.

Er zijn verschillende mosterdvarianten: *Sinapis alba* (witte of gele mosterd), *Brassica juncea* (bruine of Oriëntaalse mosterd) en *Brassica nigra* (zwarte mosterd) zijn de belangrijkste. Alle soorten zijn afkomstig van dezelfde familie: Brassicaceae. Als op een etiket de aanduiding 'mosterd(zaad)' staat, wijst dit op de aanwezigheid van mosterd. Er wordt geen onderscheid gemaakt tussen de verschillende varianten.

Een mosterdallergie kan samen voorkomen met een allergie voor andere producten uit de mosterdfamilie, zoals bloemkool, boerenkool, broccoli, knolraap, kool, koolraap, mierikswortel, raap, radijs, spruitjes, tuinkers en waterkers.

Een mosterdallergie is niet altijd een primaire allergie: het kan ook het gevolg zijn van een pollenallergie.

### *Selderij*

Als er sprake is van een selderijallergie zal het allergeen selderij vermeden moeten worden. Selderij is een groente die deel uitmaakt van de schermbloemenfamilie. Er zijn verschillende vormen: bladselderij, bleekselderij en knolselderij. Het wordt zowel rauw als gekookt gegeten. Ook wordt selderij gebruikt als specerij in kruidenmixen. Het allergeen blijft stabiel na langdurige verhitting.

### *Lupine*

Als er sprake is van een lupineallergie zal het allergeen lupine vermeden moeten worden. Lupine wordt gemaakt van de zaden van blauwe lupine. Lupine wordt ook wel 'bonenmeel' genoemd

en wordt in de voedingsmiddelenindustrie veel gebruikt. Voorbeelden van voedingsmiddelen die lupine kunnen bevatten, zijn vegetarische vleesvervangers, broodproducten, koek (bijvoorbeeld lupine ter vervanging van amandelspijs) en snacks. Bij een allergie voor lupine is het mogelijk dat het kind ook allergisch is voor andere peulvruchten.

### Sulfiet

Als er sprake is van een sulfietallergie zal het allergeen sulfiet vermeden moeten worden. Dit komt van nature in bepaalde producten voor, maar het wordt ook aan levensmiddelen toegevoegd als conserveermiddel (E220–E228). Sulfiet zorgt ervoor dat vlees en fruit niet bruin kleurt. Vooral in gedroogd fruit, wijn en mosselen kunnen hoge sulfietgehalten voorkomen, maar het is ook te vinden in veel salades. Sulfiet geeft géén allergische reactie, maar een intolerantiereactie. Het kan bij hiervoor gevoelige mensen een astma-aanval veroorzaken.

### Allergeencombinaties

Sommige kinderen zijn allergisch voor meerdere voedselallergenen. Een uitgebreid dieet waarbij

verschillende allergenen moeten worden vermeden, geeft een verhoogde kans op tekorten van macro- en micronutriënten. Juiste advisering over vervangende producten is dan belangrijk en indien nodig is suppletie van nutriënten aangewezen. De diëtist kan aan de hand van de berekende intake, zo nodig aangevuld met bloedonderzoek, beslissen of en hoeveel suppletie nodig is.

### Vroege introductie

De diëtist heeft een belangrijke rol in de advisering rondom vroege introductie van allergenen (zie hiervoor ook hoofdstuk 21 *Preventie*).

De diëtist begeleidt in de uitvoering van het te introduceren allergeen met behulp van een introductieschema. Daarnaast begeleidt de diëtist de ouders om het geïntroduceerde allergeen frequent te blijven nuttigen ten behoeve van het behouden van de tolerantie. Dit kan soms een hele uitdaging zijn.

Een voorbeeld van een zuigelingen introductieschema van pinda is afgebeeld in Figuur 24.2.



**Figuur 24.2.** Voorbeeld van een zuigelingen introductieschema van pinda.

## Provocaties

Bij een voedselallergie is het mogelijk een provocatie te laten plaatsvinden. Dat kan op verschillende manieren worden uitgevoerd: een dubbelblinde placebogecontroleerde provocatietest (DBPGVP), een dubbelblinde provocatie (DBP) of een open provocatie (OVP). De diëtist heeft een belangrijke rol bij het opstellen van de receptuur. De receptuur is te vinden op de website van de Nederlandse Vereniging voor Allergologie (NVvA: [www.nvva-allergologie.nl](http://www.nvva-allergologie.nl)) of via de website van de Diëtisten Alliantie Voedsel Overgevoeligheid (DAVO: [www.allergiedietist-davo.nl](http://www.allergiedietist-davo.nl))

## Thuisinroducties

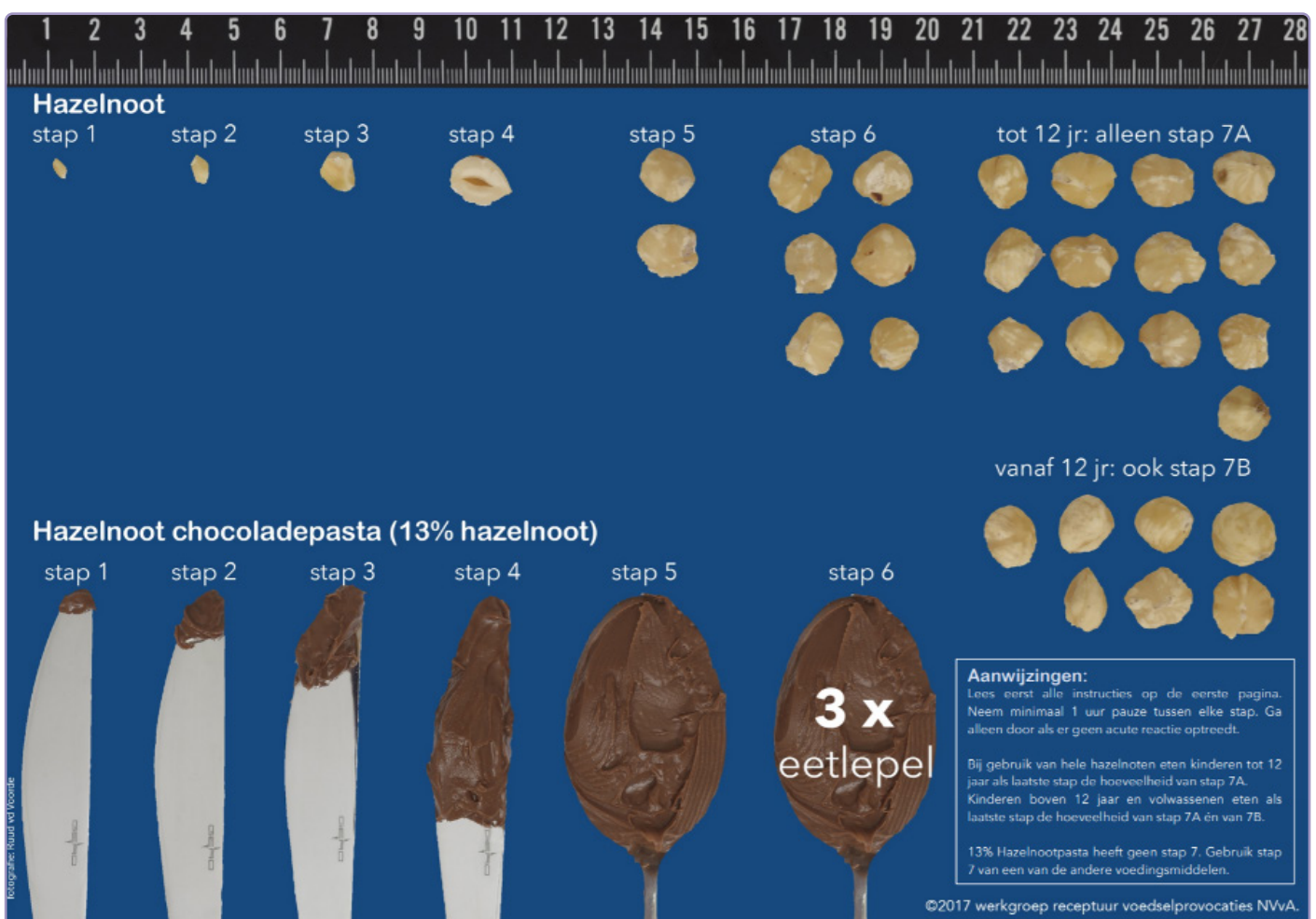
Voor de introductie thuis kan gebruik worden gemaakt van gevalideerde en gestandaardiseerde

introductieschema's. Deze zijn op dit moment beschikbaar voor pinda, noten, melk en ei via de website van de Nederlandse Vereniging voor Allergologie (NVvA: [www.nvva-allergologie.nl](http://www.nvva-allergologie.nl)) of via de website van de Diëtisten Alliantie Voedsel Overgevoeligheid (DAVO: [www.allergiedietist-davo.nl](http://www.allergiedietist-davo.nl)).

Een voorbeeld van een thuisintroductieschema voor hazelnoot is afgebeeld in Figuur 24.3.

## Melkladder

De melkladder is een tool die gebruikt kan worden bij de geleidelijke introductie van koemelk bij niet-IgE gemedieerde allergie. Hierbij wordt wekelijks opgebouwd van kleine hoeveelheden hoog verhit koemelkeiwit naar grotere hoeveelheden met uiteindelijke opbouw van opbouw niet hoog verhit



**Figuur 24.3.** Voorbeeld van een thuisintroductieschema voor hazelnoot.

koemelkeiwit. De melkladder is beschikbaar via de website van de Diëtisten Alliantie Voedsel Overgevoeligheid (DAVO: [www.allergiediëtist-davo.nl](http://www.allergiediëtist-davo.nl)).

### **Financiële zaken**

De diëtist kan ouders en kinderen informeren over financiële zaken. Denk in dat verband aan het aftrekken van dieetkosten bij de inkomstenbelasting en de mogelijkheden voor vergoeding van dieetpreparaten door de zorgverzekering. Indien geïndiceerd kan de diëtist een verklaring ondertekenen voor de Belastingdienst.

### **Referenties**

- Allergenen Consultancy BV. [allergenenconsultancy.nl](http://allergenenconsultancy.nl)
- Emons et al. Improving successful introduction after a negative food challenge test. *Nutrients* 2020.
- Groot H. de, Sachs APE. Het kinderallergie formularium. Een praktische leidraad. Houten 2015.
- Maaren MS van, Richtlijn voedselprovocatie. 2015 Nederlandse Vereniging voor Allergologie (NVvA).
- Schipper-Dijk MH en Smiet DTJM. Voedselallergie en niet-allergische voedselovergevoeligheid bij kinderen, augustus 2020.
- Sicherer SH, Sampson HA. Food Allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133:291-307.
- Stadermann M, Meijer Y, Klok T. Standpunt NVK sectie Kinderallergologie 'Vroege introductie van hoog-allergene voeding bij zuigelingen ter preventie van voedselallergie'. 15 november 2017.
- Standaardisatie receptuur en doseerschema's voedselprovocaties. Rapport mei 2018 Versie 2.0.



# Immunotherapie voor kinderen met allergische rhinoconjunctivitis (AR) met of zonder astma

*Gordon Slabbers en Marike Stadermann*

Een inhalatieallergie bij kinderen uit zich door klachten van de bovenste- en vaak ook onderste luchtwegen na blootstelling aan inhalatieallergenen zoals gras-, boompollen en huisstofmijten. Klachten van de bovenste luchtwegen zijn; rhinitis (rhinorroe of obstructie), jeuk aan slijmvliezen en conjunctivitis. Onderste luchtwegklachten bestaan uit hoesten, mucusproductie, dyspneu, piepen en astma. Deze onderste- en bovenste luchtwegklachten komen vaak samen voor en zijn een uiting van het zogenaamde “Concept of United Airway Disease”. Dit concept beschrijft dat de bovenste- en onderste luchtwegen samen een functionele eenheid vormen. Chronische inflammatie en secretie van neusslijmvlies, kan leiden tot inflammatie van het de onderste luchtwegen. Het pleit voor een geïntegreerde aanpak van allergische luchtwegen als een geheel. Het is dus een gemiste kans om bij een kind met astma, een tevens bestaande rhinitis niet mee te behandelen. Naast deze allergische luchtwegklachten kunnen kinderen gehinderd worden door vermoeidheid, algehele malaise en slechte nachtrust vaak als gevolg van een verstopte neus. Dit leidt tot een slechtere kwaliteit van leven, met name tot slechtere schoolprestaties door concentratiestoornissen, alsmede tot verminderde sociale activiteiten en beperkingen in sport en hobby's.

In 2021 is de Nederlandse richtlijn immunotherapie met allergische rhinoconjunctivitis (AR) met of zonder astma gepubliceerd. Onderstaande tekst is goeddeels met verantwoording terug te vinden in deze richtlijn. Voor verdere wetenschappelijke onderbouwing verwijzen we naar de volgende link: [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/allergeen\\_](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/allergeen_)

[immunotherapie\\_ait/startpagina\\_-\\_allergeen\\_immunotherapie\\_ait.html](#).

## Inleiding

Qua prevalentie komen astma en AR vaak samen voor. Zo heeft 70-90% van de kinderen met astma ook AR, en 40-50% van de patiënten met AR óók astma. Daarnaast is AR een onafhankelijk risicofactor voor de ontwikkeling van astma. De diagnose astma is relevant in het kader van het toepassen van allergeen immunotherapie (AIT). Een niet erkend, gemist astma of astma dat slecht of niet adequaat onder controle is, is namelijk een risicofactor én contra-indicatie voor AIT.

## Wanneer keuze voor AIT?

Inhalatieallergieën kunnen worden behandeld met sanatie, medicamenteuze ondersteuning (antihistaminica, nasale corticosteroïden en antileukotriënen) en immunotherapie. Het voordeel van AIT naast symptomatische behandeling is dat het ook bij kinderen vaak een gunstig effect heeft op allergische klachten (korte termijneffect), een verbeterend effect op de latere ontstekingsfase en dat het klinisch gunstige effect blijvend is (ziekte modulerend en/of laat effect). Voorwaarde voor het starten van AIT is dat er zorgvuldige evaluatie plaatsvindt tav de klachten van de AR- en/of astmaklachten en dat de relatie met een dominant, causaal allerge(e)nen is vastgesteld met bijhorende aangetoonde sensibilisatie voor dit/deze allerge(e)nen. Aangezien het afnemen van een gerichte anamnese op de kinderleeftijd vooral berust op beschrijving

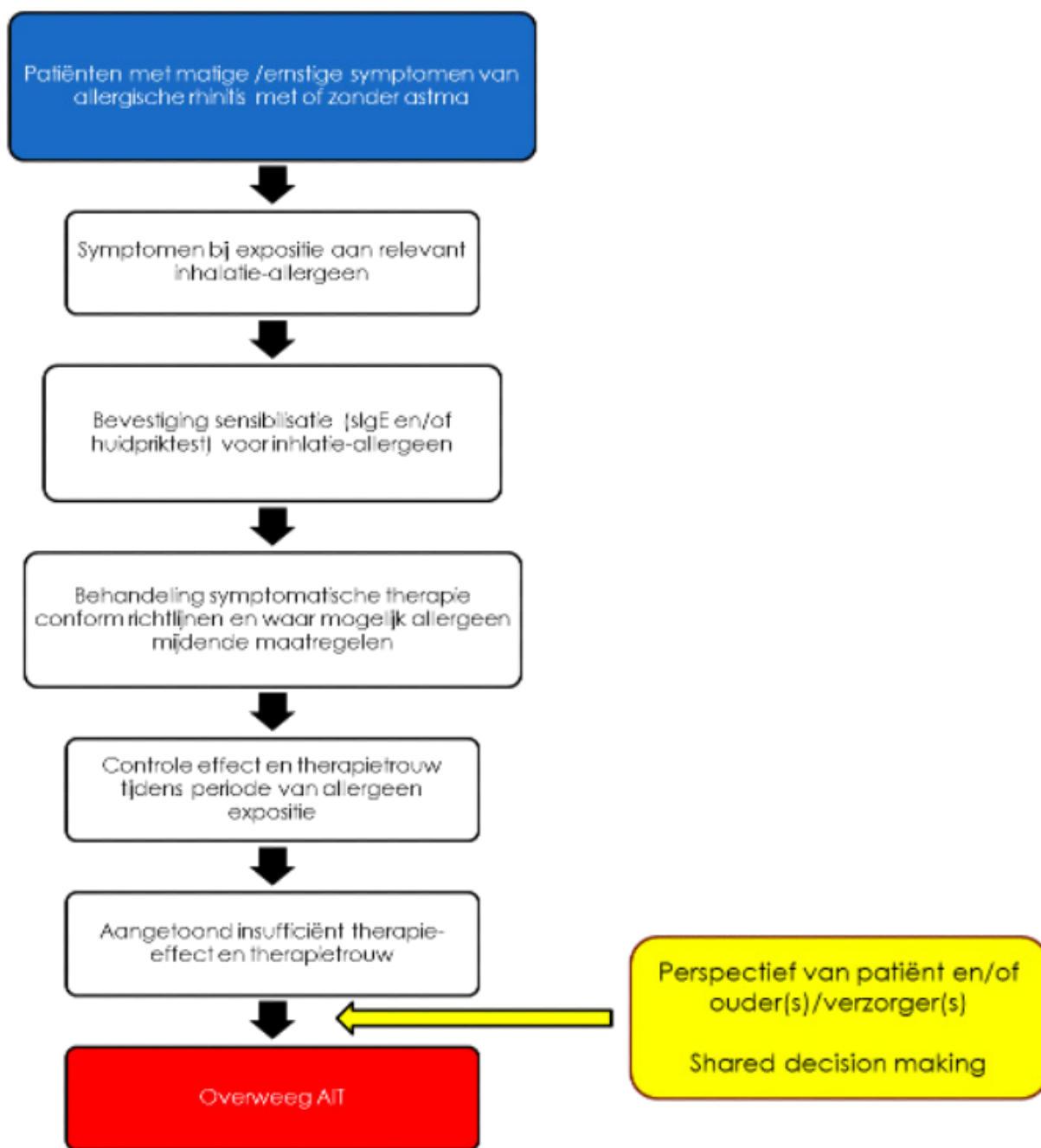


van allergische klachten van ouders, en omdat virale infecties vaak een beeld van allergische rhinitis vertroebelen, vraagt het stellen van een indicatie voor AIT bij een kind tijd en ervaring. Dit kan het best verricht worden door een kinderarts, (-allergoloog), allergoloog of in samenspraak. Het is aan te bevelen om de diagnostiek van AR en behandeling met AIT aan te passen aan de wensen van het kind en dit is te bewerkstelligen door hierover in overleg te gaan met kind en/of ouders/verzorgers (shared decision making).

De behandeling voor AIT moet daarom worden opgesteld middels shared decision making met patiënt en/of ouders en verzorgers (Figuur 25.1).

### Immunotherapie en astma

Voorafgaande aan het starten met AIT dient astma te worden aangetoond of uitgesloten. Daarnaast is het van belang om een eventuele astma adequaat te behandelen voor een goede controle. Er moet worden geëvalueerd wat de klinische betekenis



**Figuur 25.1.** Stappenplan aanpak AIT met/zonder astma.

is van een gevonden allergische sensibilisatie op de astmasymptomen en astmacontrole. Hanteer bij het bevestigen of uitsluiten van de diagnose astma de astma criteria (Gina Guidelines 2022). Op indicatie kan er een longfunctieonderzoek met spirometrie of flowvolumecurve worden gemaakt om een longfunctie met een FeV1 > 75% te bevestigen voor het starten met AIT. Een ongecontroleerd astma is een contra-indicatie voor AIT. Verwijs kinderen hiervoor naar een daartoe ervaren en bekwaam kinderarts, (-allergoloog), kinderlongarts of allergoloog. Samenwerking met een kinderarts, (-allergoloog), kinderlongarts of allergoloog is noodzakelijk in verband met het vroegtijdig kunnen herkennen en behandelen van ongecontroleerd astma, een astma-aanval of anafylaxie.

### Welke vorm van AIT bij kinderen?

Vanaf de leeftijd van 5 jaar mag allergeen immunotherapie (AIT) zowel sublinguaal (SLIT graspollen; vanaf 12 jaar huisstofmijt) als subcutaan (SCIT huisstofmijt, gras- én boompollen) aan kinderen gegeven worden als behandeling voor allergische rhinitis. Kinderen kunnen veilig behandeld worden met AIT en met dezelfde onderhoudsdosering als volwassenen. SCIT, correct uitgevoerd volgens een instel- en onderhoudsschema, is bewezen effectief voor korte en lange termijn; SLIT is op korte termijn bewezen effectief en op lange termijn voor graspollen en huisstofmijt (nog niet bestudeerd bij kinderen voor boompollen). SCIT bestaat uit een instel- en onderhoudsfase. De instelfase dient uitsluitend in het ziekenhuis te worden opgestart onder gecontroleerde omstandigheden en in aanwezigheid van getraind personeel en opvangmogelijkheden in geval van anafylaxie. Deze kuur bevat injecties waarbij in opklimmende concentratie wordt gedoseerd. Er bestaat hierbij de keuze uit het zogenaamde cluster- alsook het conventionele schema.

In het clusterschema wordt opgedoseerd door 6-wekelijkse bezoeken waarbij volgens een schema geïnjecteerd wordt. De tijd tussen de oplopende doseringen dient minstens 30 minuten te zijn. Bij het conventionele schema vindt het opdoseren

plaats door 15-wekelijkse bezoeken waarbij volgens een schema wekelijks een injectie wordt gegeven. Dit schema is een advies voor risicopatiënten, hele jonge patiënten en voor patiënten die in het verleden reacties hebben gehad op AIT. Een onderhoudskuur bestaat uit een maandelijkse injectie van 5 ml met de hoogste concentratie. Zowel na afloop van de instel- als alle onderhoudssessies dient minimaal 30 minuten klinische observatie plaats te vinden. De totale duur van de SCIT is minimaal 3 en maximaal 5 jaar op geleide van het effect.

Bij kinderen wordt SLIT uitsluitend in niet-waterige en geregistreerde vormen voorgeschreven. Ook wordt met het oog op het bewerkstellingen van zowel korte als lange termijn tolerantie gekozen voor een continue behandeling met AIT, en niet voor presezonaal. Bij SLIT wordt gedurende 3-5 jaar een snel oplopende tablet met het betreffende allergeen onder de tong gelegd. Het kind mag één minuut niet praten of slikken en 5 minuten niet eten of drinken. Er kunnen, vooral aan het begin van de therapie, bijwerkingen ontstaan, welke bestaan uit jeuk in de oropharynx of een gevoel van zwelling van de keel. Vaak zijn de bijwerkingen mild en verdwijnen ze in de loop van weken c.q. maanden. Desondanks wordt SLIT de eerste keer ingenomen onder klinische supervisie van een arts. Bijwerkingen kunnen verminderen door de therapie (tijdelijk) te combineren met het innemen van antihistaminica. Op langere termijn dient men alert te zijn voor klachten passende bij eosinofiele oesofagitis.

AIT bij kinderen kan gestart worden volgens het volgende schema:

- Boompollen: SCIT in aug/sept (tot okt. uiterlijk); SLIT tot november uiterlijk, vanaf 18 jaar.
- Graspollen: SCIT in sept/okt (tot jan. uiterlijk); SLIT tot januari uiterlijk, vanaf 5 jaar geregistreerd.
- Huisstofmijt: SCIT en SLIT gehele jaar; voorkeur starten in lente/zomer, SLIT vanaf 12 jaar geregistreerd.

Ontraad AIT bij kinderen wanneer het eventueel

preventieve effect van de therapie de enige indicatie is of bij atypische klachten niet geheel passende bij AR. Systemische bijwerkingen van AIT bij kinderen komen zelden voor. Bij SLIT komen systemische reacties minder vaak voor dan bij SCIT. Door shared-decision making wordt de hoogste kans van slagen bereikt als het gaat om effectiviteit, veiligheid en compliance (zie ook Figuur 25.1).

### **Hoe wordt het effect van AIT en de mate van astmacontrole bij kinderen gemeten?**

Er bestaan geen universeel toepasbare exacte meetwaarden ter bepaling van het effect van AIT. Het is belangrijk om het kind een aantal keren per jaar poliklinisch terug te zien om de klachten te evalueren. Bij voorkeur in een seizoen, waarin ze voor aanvang van de AIT veel klachten hadden. Vragen die gesteld kunnen worden zijn: Hoeveel “ziektedagen” zijn er? Wat is het schoolverzuim? Wat is het medicatiegebruik? Welke klachten ervaart het kind? Hoe ontwikkelt zich de allergie in de loop van de jaren? Hoe is de therapietrouw?

Met symptoom- en medicatiescores naast kwaliteit van leven vragenlijsten kan de effectiviteit van de therapie bepaald worden. De mate van astma-symptoomcontrole kan worden vastgelegd met gevalideerde vragenlijsten: de astma controle test (ACT) en de gecombineerde astma- en allergische rhinitis vragenlijst CARATkids. Astmacontroles inclusief risico-inventarisatie (ook tijdens immunotherapie) behoren voorafgaand aan de start van AIT, drie tot zes maanden erna én na afloop van de behandeling minimaal één à twee keer jaarlijks of vaker plaats te vinden op geleide van het klachtenpatroon.

Een meta-analyse naar het effect van AIT versus placebo toonde aan dat bij kinderen SCIT en SLIT versus placebo een SMD-waarde heeft van -0,25 (95% CI -0,46,-0,05), volgens de auteurs een substantieel effect. Vanaf 1 jaar na de start van de AIT-behandeling wordt bij kinderen met AR met of zonder astma een klinische relevant gunstig effect gezien. De behandelduur van AIT is ten minste drie jaar om een gunstig lange termijn-effect te bewerkstelligen.

### **Hoeveel allergenen mogen tegelijkertijd gegeven worden aan kinderen behandeld met AIT?**

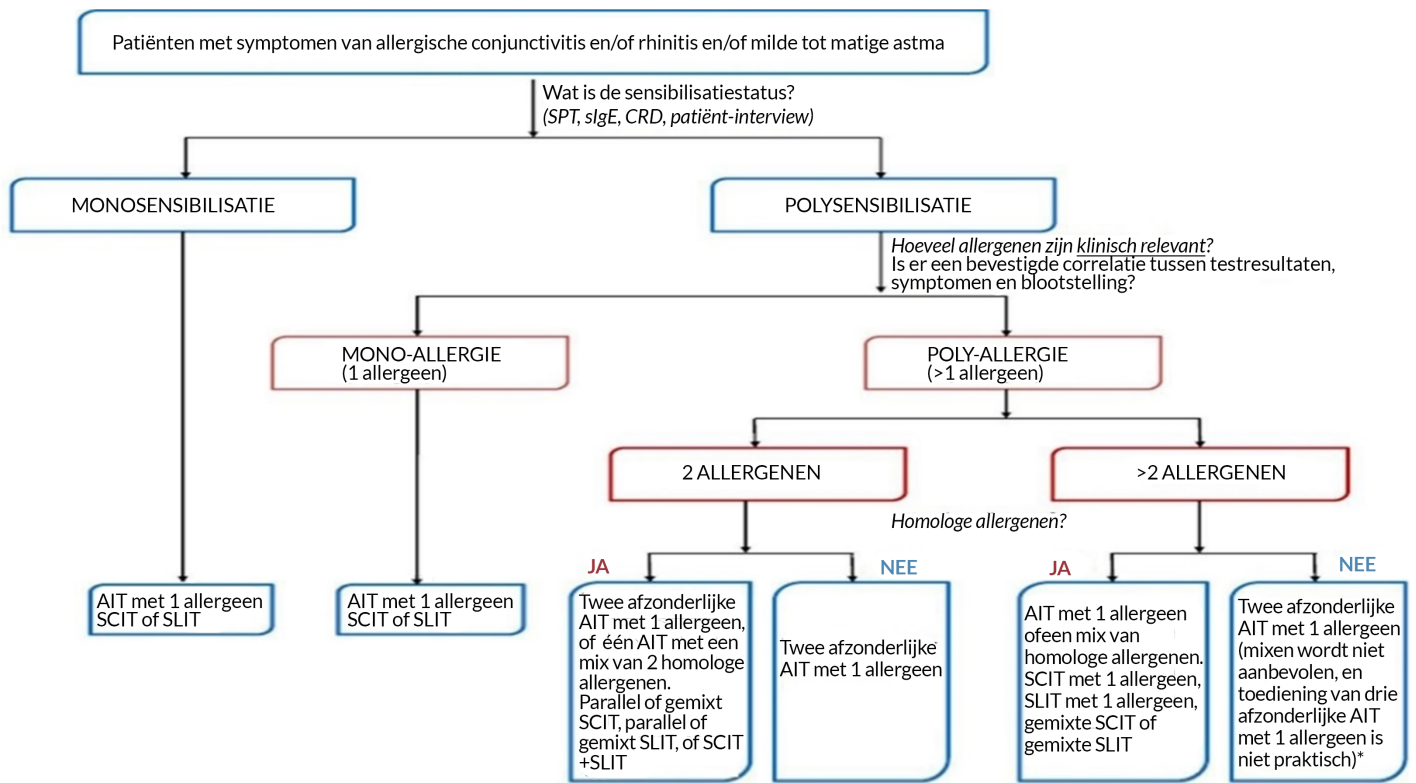
Omdat de meeste AR-patiënten multi-allergisch zijn kan AIT bij poly-allergie (pollen en huisstofmijten) met één allergeen of een combinatie van twee allergenen worden overwogen. De indicatie voor de toediening van meerdere allergenen is voorbehouden aan centra met ruime ervaring in diagnostische opwerking en toediening van immunotherapie. AIT kan in principe tegelijkertijd voor verschillende allergenen op verschillende wijzen (SLIT en SCIT) gegeven worden. Uitgebreid onderzoek toonde geen verschil in effectiviteit noch in bijwerkingen bij patiënten behandeld met één versus twee of drie allergenen tegelijkertijd. Dit geldt voor elke combinatie (SCIT-SCIT, SCIT-SLIT of SLIT-SLIT). Het algoritme voor het selecteren van patiënten met poly-allergie creëert uniformiteit van werken en maakt evaluatie van deze werkwijze mogelijk in de toekomst (Figuur 25.2).

### **Contra-indicaties en risicofactoren**

In de EAACI-richtlijn zijn ongecontroleerd of ernstig astma, actieve systemische auto-immuunziekten, actieve maligniteit en zwangerschap als absolute contra-indicaties geformuleerd om te starten met AIT. Relatieve contra-indicaties (met voorzichtigheid starten als de voordelen opwegen tegen de mogelijke risico's), zijn bijvoorbeeld slecht of ongecontroleerd astma, gebruik van bètablokkers, ernstige cardiovasculaire ziekte, systemische auto-immuunziekten in remissie, orgaan specifieke auto-immuunziekten, ernstige psychiatrische aandoeningen, slechte compliance, primaire en secundaire immuundeficiënties en eerdere ernstige systemische reacties op AIT.

### **Tussentijds staken**

Bij optreden van een of meer ernstige bijwerkingen kan de specialist opnieuw voordelen en risico's van AIT evalueren met de (ouder(s) van het) kind en eventueel besluiten tot stoppen met behandeling. Als er absolute contra-indicaties zijn ontstaan, als het kind niet compliant is of als er voor een tweede



**Figuur 25.2.** Aanbevolen algoritme voor AIT bij patiënten met poly-allergie.

keer systemische anafylactische reacties optreden, wordt besloten definitief te stoppen met AIT.

### Voorwaarden voor het uitvoeren van AIT zowel voor zorgverleners als qua setting

Essentieel is dat de zorgverlener voldoende expertise heeft in indicatiestelling en begeleiding van kinderen met deze therapie. In de Nederlandse richtlijn Immunotherapie voor kinderen met allergische rhinoconjunctivitis (AR) met of zonder astma zijn praktische overwegingen opgesteld op het gebied van training en faciliteiten, patiënt-assessment en beste benadering alsook capaciteiten van de zorgverlener.

### Referenties

Braunstahl GJ. United airways concept; what does it teach us about systemic inflammation in airways disease? *Proc Am Thorac Soc* 2009;6:652-4.

Bresciani M, Paradis L, Des Roches A, Vernhet H, Vachier I, Godard P et al. Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*

2001;107:73-80.

Calderón M, Cox L, Casale T, Moingeon P, Demoly P. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:929-34. doi: 10.1016/j.jaci.2011.11.019.

Demoly P, Passalacqua G, Pfaar O, Sastre J and Wahn U. Management of the polyallergic patient with allergy immunotherapy: a practice-based approach. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016;12:2. doi: 10.1186/s13223-015-0109-6. eCollection 2016.

Dhami S, Nurmatov U, Arasi S, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: A systematic review and metaanalysis. *Allergy* 2017;72:1597-631.

EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: Allergic rhinoconjunctivitis 2017, file:///H:/Downloads/Roberts\_EAACI-guidelines-AIT-2017-Allergy.pdf

EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: house dust mite-driven allergic asthma 2019, <http://www.openaccess>.

- hacettepe.edu.tr:8080/xmlui/bitstream/handle/11655/23798/270.pdf?sequence=1
- Giavina-Bianchi P, Vivolo Aun M, Takejima P, Kalil J, Camera Agondi R. United airway disease: current perspectives. *J Asthma Allergy* 2016;9:99-100.
- GINA guidelines 2022, <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2022/07/GINA-Main-Report-2022-FINAL-22-07-01-WMS.pdf>
- Gotua M, Gamkrelidze A, Rukhadze M et al, ARIA Guideline 2020: ARIA care pathways for allergic rhinitis and/or asthma. *Georgian Med News* 2019;297:108-17.
- Nederlandse richtlijn Immunotherapie voor patiënten met allergische rhinoconjunctivitis (AR) met of zonder astma juli 2021, [https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/allergeen-immunotherapie\\_ait/startpagina\\_-\\_allergeen-immunotherapie\\_ait.html](https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/allergeen-immunotherapie_ait/startpagina_-_allergeen-immunotherapie_ait.html)
- Pinart M, Benet M, Annesi-Maesano I, von Berg A, Berdel D, Carlsen KCL et al. Comorbidity of eczema, rhinitis, and asthma in IgE-sensitised and non-IgE-sensitised children in MeDALL: a population-based cohort study. *The Lancet Respiratory Medicine* 2014;2:131-40.
- Pitsios C, Demoly P, Bilò MB, Gerth van Wijk R, Pfaar O, Sturm GJ et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy* 2015;70: 897-909.
- Terreehorst NV, Oosting AJ, Tempels-Pavlica Z, de Monchy JGR, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Hak E et al. Prevalence and severity of allergic rhinitis in house dust mite allergic patients with bronchial asthma or atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1160-5.
- Von Kobyletzki LB, Bornehag CG, Hasselgren M, Larsson M, Lindström CB, Svensson Å. Eczema in early childhood is strongly associated with the development of asthma and rhinitis in a prospective cohort. *BMC Dermatology* 2012;12:11.



# Appendix I *Kunstvoeding bij koemelkallergie*

*Maaïke Schipper-Dijk en Debbie Smiet*

In deze appendix wordt een overzicht gegeven van de in Nederland verkrijgbare voedingen voor zuigelingen en oudere kinderen die bedoeld zijn voor de behandeling van koemelkallergie.

In tabel I.1 “Overzicht kunstvoedingen bij koemelkallergie” vindt u een overzicht van kunstvoedingen die passen bij een behandeling van koemelkallergie. Bij de samenstelling van de tabel is mede gebruik gemaakt van informatie van fabrikanten. De gegevens zijn bijgewerkt tot januari 2022.

## **Koemelkallergie**

Zuigelingen met borstvoeding kunnen in het algemeen doorgaan met borstvoeding, in slechts enkele gevallen is het noodzakelijk dat de moeder een koemelkvrij dieet gaat volgen.

Bij het gebruik van kunstvoeding wordt bij een koemelkvrij dieet de standaardkunstvoeding (op basis van koemelk) vervangen door intensief gehydrolyseerde kunstvoeding op wei-eiwit- of caseïnebasis of een aminozuren kunstvoeding. Er zijn geen vergelijkende studies tussen gehydrolyseerde kunstvoeding op wei-eiwit- en caseïnebasis bekend en een aanbeveling over de keuze tussen deze voedingen kan dan ook niet worden gegeven. Partieel gehydrolyseerde kunstvoeding wordt afgeraden voor de diagnostiek en behandeling van koemelkallergie.

Kinderen boven de 6 maanden kunnen sojaproducten (bijvoorbeeld een sojadessert) gebruiken als aanvulling op een kunstvoeding. Onder de leeftijd van 1 jaar worden plantaardige zuivelvervangers niet aangeraden als volledige vervanging van kunstvoeding. Dit in verband met de volwaardigheid van o.a. eiwitten, vitamines en mineralen.

Koemelkallergie beperkt zich niet tot de zuigelingenleeftijd, maar komt op alle leeftijden

voor. Na de leeftijd van 1 jaar kan de melkvoeding worden vervangen door of in combinatie worden gebruikt met calcium verrijkte plantaardige drinkvoeding. Plantaardige vervangers zijn tegenwoordig beschikbaar op basis van soja, haver, kokos en rijst. Hierbij moet extra worden gelet op het toegevoegd calcium. Een diëtist houdt rekening met de eiwit intake en eventuele tekorten op andere nutriënten bij kinderen met een groeiachterstand.

In enkele gevallen hebben oudere kinderen met multipole voedselallergieën een dusdanig ingewikkeld of beperkt dieet nodig dat een eiwithydrolysaat of aminozuurmengsel nodig is om ernstige deficiënties te voorkomen.

## **Bijzondere toevoegingen kunstvoedingen**

Veel kunstvoedingen zijn tegenwoordig verrijkt met prebiotica (GOS (galacto-oligosaccharide) en FOS (fructo-oligosaccharide)), probiotica, nucleotiden, 2'-FL HMO (2'-Fucosyllactose HMO (Human Milk Oligosaccharides)), LCP's (lange keten vetzuren, DHA en AA) en MCT's (middellange ketenvetzuren), of een combinatie daarvan. Deze zouden mogelijk een gunstig gezondheidseffect hebben. In sommige gevallen is een kunstvoeding door de toevoegingen gecontra-indiceerd.



Tabel I.1 Overzicht kunstvoedingen bij koemelkallergie

Voedingen op basis van sterk gehydrolyseerd wei-eiwit

Naam	Merk	Leeftijd	Toevoegingen en bijzonderheden	Lactose vrij
<b>Nutrilon Pepti 1</b>	Nutricia	0-6 maanden	Intensief wei-eiwit hydrolysaat Verrijkt met Prebiotica GOS:lcFOS 9:1 Verrijkt met Nucleotiden	Nee
<b>Nutrilon Pepti 2</b>	Nutricia	vanaf 6 maanden	Intensief wei-eiwit hydrolysaat Verrijkt met Prebiotica GOS:lcFOS 9:1 Verrijkt met Nucleotiden	Nee
<b>Nutrilon Pepti MCT</b>	Nutricia	vanaf geboorte	Intensief wei-eiwit hydrolysaat MCT vetten 50% Verrijkt LCP's (DHA en AA) Verrijkt met Nucleotiden	0,05 gram/ 100 gram bereid product passend binnen lactose vrij dieet
<b>Althéra</b>	Nestlé Health Science	vanaf geboorte	Intensief wei-eiwit hydrolysaat	Nee
<b>Alfaré</b>	Nestlé Health Science	vanaf geboorte	Intensief wei-eiwit hydrolysaat Bevat MCT vetten	Ja

Voedingen op basis van sterk gehydrolyseerd caseïne eiwit

Naam	Merk	Leeftijd	Toevoegingen en bijzonderheden	Lactose vrij
<b>Nutramigen 1 LGG</b>	Mead Johnson	0-6 maanden	Probiotica (LGG) LCP's (DHA)	Ja
<b>Nutramigen 2 LGG</b>	Mead Johnson	6-12 maanden	Probiotica (LGG) LCP's (DHA)	Ja
<b>Nutramigen 3 LGG</b>	Mead Johnson	vanaf 1 jaar	Probiotica (LGG) LCP's (DHA)	Ja
<b>Similac Alimentum HMO</b>	Abbott Nutrition	vanaf geboorte	2'-FL HMO	Ja

Voedingen op basis van sterk gehydrolyseerd wei en caseïne eiwit

Naam	Merk	Leeftijd	Toevoegingen en bijzonderheden	Lactose vrij
<b>Hero Baby Nutrasense Pep 1</b>	Hero Baby	0-6 maanden	Intensief caseïne/wei-eiwit hydrolysaat Verrijkt met Nucleotiden	Nee
<b>Hero Baby Nutrasense Pep 2</b>	Hero Baby	Vanaf 6 maanden	Intensief caseïne/wei-eiwit hydrolysaat Verrijkt met Nucleotiden	Nee

## Voedingen op basis van vrije aminozuren

Naam	Merk	Leeftijd	Toevoegingen en bijzonderheden	Lactose vrij
<b>Neocate LCP</b>	Nutricia	0-12 maanden		Ja
<b>Neocate Syneo</b>	Nutricia	vanaf geboorte	Prebiotica (FOS) Probiotica (Bifidobacterium Breve M-16V) Verrijkt met Nucleotiden	Ja
<b>Neocate Spoon</b>	Nutricia	vanaf 6 maanden		Ja
<b>Neocate Junior</b>	Nutricia	vanaf 1 jaar		Ja
<b>Nutramigen Puramino</b>	Mead Johnson	vanaf geboorte	MCT vetten 33%	Ja
<b>Nutramigen Puramino Junior</b>	Mead Johnson	vanaf 1 jaar	MCT vetten 33%	Ja
<b>Similac EleCare HMO</b>	Abbott Nutrition	vanaf geboorte	2'-FL HMO MCT vetten 33%	Ja
<b>Alfamino</b>	Nestlé Health Science	vanaf geboorte	MCT vetten	Ja

De informatie is verkregen via de fabrikanten en is een moment opname verkregen in december 2021. Wijzigingen kunnen plaatsvinden bij aanpassingen door de fabrikant. Raadpleeg voor specifieke informatie bij voorschrijven altijd de fabrikant.

## Literatuur

Sprinkelman AB et al. Richtlijn Diagnostiek van Koemelkallergie bij Kinderen in Nederland. September 2012.

Schipper -Dijk MH en Smiet DTJM, Voedselallergie en niet- allergische voedselovergevoeligheid bij kinderen, augustus 2020



## Appendix II *Organisatie en voorlichting*

Hans de Groot

### Inleiding

In Tabel II.1 worden de websites vermeld van instellingen die relevant kunnen zijn voor patiënten met allergie. Enkele patiëntenorganisaties worden hier kort geïntroduceerd.

**Tabel II.1 Websites van relevante instellingen**

<i>Patiëntenvoorlichting</i>	
Naam	Website
Huidhuis (huidaandoeningen bij kinderen)	<a href="http://www.huidhuis.nl">www.huidhuis.nl</a>
Koninklijke Nederlandse Maatschappij ter bevordering der Pharmacie (KNMP)	<a href="http://www.apotheek.nl">www.apotheek.nl</a>
Mijn kinderarts (NVK)	<a href="http://www.mijnkinderarts.nl">www.mijnkinderarts.nl</a>
Nederlandse Vereniging voor Allergologie en Klinische Immunologie	<a href="http://www.nvvaki.nl">www.nvvaki.nl</a>
Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie	<a href="http://www.huidarts.info">www.huidarts.info</a>
Patiëntenfederatie Nederland NPCF	<a href="http://www.npcf.nl">www.npcf.nl</a>
Polleninformatie	<a href="http://www.lumc.nl/pollen">www.lumc.nl/pollen</a> <a href="http://www.elkerliek.nl/hooikoorts">www.elkerliek.nl/hooikoorts</a>
Stichting Voedingscentrum Nederland	<a href="http://www.voedingscentrum.nl">www.voedingscentrum.nl</a>
<i>Patiëntenorganisaties</i>	
Naam	Website
Longfonds (voorheen Astmafonds)	<a href="http://www.longfonds.nl">www.longfonds.nl</a>
Nederlands Anafylaxis Netwerk	<a href="http://www.anafylaxis.nl">www.anafylaxis.nl</a>
Vereniging voor Hereditair Angio en Quincke's Oedeem	<a href="http://www.hae-qe.nl">www.hae-qe.nl</a> <a href="http://www.nvvaki.nl">www.nvvaki.nl</a>
Stichting VoedselAllergie	<a href="http://www.voedselallergie.nl">www.voedselallergie.nl</a>
Vereniging voor Allergie Patiënten	<a href="http://www.allergievereniging.nl">www.allergievereniging.nl</a>
Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem	<a href="http://www.vmce.nl">www.vmce.nl</a>

## Wetenschappelijke verenigingen

Naam	Website
European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI)	<a href="http://www.eaaci.com">www.eaaci.com</a>
Nederlandse Vereniging voor Allergologie & klinische immunologie	<a href="http://www.nvvaki.nl">www.nvvaki.nl</a>
Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose	<a href="http://www.nvalt.nl">www.nvalt.nl</a>
Nederlandse Vereniging voor Dermatologie en Venereologie	<a href="http://www.huidarts.info">www.huidarts.info</a>
Nederlandse Vereniging voor Keel-Neus-Oorheelkunde en Heelkunde van het Hoofd-Halsgebied	<a href="http://www.kno.nl">www.kno.nl</a>
Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde	<a href="http://www.nvk.nl">www.nvk.nl</a>

## Patiëntenverenigingen

### Longfonds

Het Longfonds (voorheen Astmafonds) steunt mensen met astma en andere luchtwegklachten, zoals COPD. Het fonds geeft informatie, vraagt aandacht bij politiek en publiek, komt op voor de belangen van mensen met deze aandoeningen bij overheden en instanties, financiert wetenschappelijk onderzoek dat gericht is op een betere behandeling, verbetert de zorgverlening door opleiding en (bij)scholing en biedt individuele hulp en coaching.

### Nederlands Anafylaxis Netwerk

Het Nederlands Anafylaxis Netwerk is in 2002 opgericht. De doelstelling van deze non-profitorganisatie is de verhoging van de kwaliteit van leven van mensen die kans hebben op anafylaxie door voedsel, insectengif, latex, medicijnen of een andere oorzaak.

### Vereniging voor Hereditair Angio en Quincke's Oedeem

Deze patiëntenvereniging is opgericht voor mensen die direct of indirect met hereditair angiooedeem of quincke oedeem te maken hebben.

### Stichting VoedselAllergie

Deze stichting is opgericht in 1985 en heeft als

doel het sociaal en lichamelijk welzijn van mensen met voedselallergie en voedselintolerantie te bevorderen.

### Vereniging voor Allergie Patiënten

Deze vereniging is opgericht in 1993 en streeft naar meer begrip voor allergie en mensen met een allergie. De vereniging doet dit onder meer door voorlichting te geven over allergie en de gevolgen die dit heeft voor de patiënt. Op de website staat veel bruikbare informatie over allergie en bijbehorende zaken.

### Vereniging voor Mensen met Constitutioneel Eczeem

Patiëntenorganisatie voor mensen met constitutioneel eczeem, maar ook voor de ouders van kinderen met eczeem en andere familieleden. Er zijn ook speciale contactgroepen voor ouders.