Een kritische noot

Onderzoek naar de betrouwbaarheid, haalbaarheid en veiligheid van de huidige dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatietest met amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot.

Reinier de Graaf

Pascalle Andela

6 juni 2017

Titelblad

Een kritische noot:
Onderzoek naar de betrouwbaarheid, haalbaarheid en veiligheid van de huidige dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatietest met amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot.

Gegevens onderwijsinstelling:

Organisatie:	De Haagse Hogeschool
Opleiding:	Voeding en Diëtetiek
Adres:	Johanna Westerdijkplein 75
Postcode:	2521 EN Den Haag
Telefoonnummer:	070-4458300

Docentbegeleider:

Naam:	Jeroen Hilak
E-mailadres:	J.J.Hilak@hhs.nl

In opdracht van:

Organisatie:	Het Reinier de Graaf ziekenhuis
Opdrachtgevers:	Marloes Elgersma (diëtist) en Dirk Verhoeven (kinderarts-allergoloog)

Studentgegevens:

Auteur:	Pascalle Andela
Adres:	Tasmanië 176
Postcode:	2721GB Zoetermeer
E-mailadres:	paa.andela@gmail.com
Studentnummer:	13045024

Datum van verschijnen:	6 juni 2017
Omvang scriptie:	8.299 woorden
Omvang samenvatting en abstract:	498 woorden en 499 woorden

Voorwoord

Met trots presenteer ik u mijn scriptie ‘Een kritische noot’. Een afstudeeronderzoek in samenwerking met het Delfts allergiecentrum, naar de huidige dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocaties.

Allereerst wil ik zeggen dat ik me de afgelopen twintig weken zeer vereerd heb gevoeld om deze mooie opdracht uit te mogen voeren. Ik ben de collega’s van het Delfts allergiecentrum dan ook zeer dankbaar in het vertrouwen dat zij in mij hebben gesteld. Mijn dank gaat in het bijzonder uit naar mijn opdrachtgevers Dirk-Verhoeven (kinderarts-allergoloog) en Marloes Elgersma (diëtist) voor al hun hulp en opbouwende feedback. Dankzij hun hulp hebben we het afstudeeronderzoek naar een hoger niveau kunnen tillen, met als resultaat het verslag dat voor u ligt. Ook gaat mijn dank uit naar mijn collega diëtisten in het Reinier de Graaf ziekenhuis, voor hun flexibiliteit en steun tijdens het schrijven van dit rapport.

Daarnaast wil ik mijn docentbegeleider van de Haagse Hogeschool: Jeroen Hilak, bedanken voor zijn begeleiding in dit onderzoeksproces. Als laatst wil ik mijn ouders en zusje bedanken voor hun geduld en kracht die zij mij gegeven hebben in de periode van het onderzoek.

Ik wens u veel leesplezier toe!

Pascalle Andela

Zoetermeer, juni 2017

Samenvatting

Inleiding
Het aantal mensen met een voedselallergie in de westerse samenleving neemt toe. Omdat een voedselallergie ernstige gevolgen kan hebben en zelfs levensbedreigend kan zijn, is het stellen van een juiste diagnose van groot belang. De gouden standaard voor het stellen van de diagnose voedselallergie is een dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie (DBPGVP). Sinds 1 september 2015 worden in het Reinier de Graaf ziekenhuis DBPGVP's uitgevoerd met een hogere dosering aan allergeen eiwit bij amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot, conform de nieuwe richtlijn uit het PRACTALL consensus report 2012. Omdat deze richtlijn nog onvoldoende is getest, is onbekend in hoeverre deze test betrouwbaar, haalbaar en veilig is. Daarom luidt de hoofdvraag van dit onderzoek: *In hoeverre dient de dosering van het testmateriaal gebruikt bij dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatietesten met amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot voor kinderen van 2-18 jaar te worden aangepast om een betrouwbare, haalbare en veilige procedure te realiseren?*

Methode
De hoofdvraag is beantwoord door een retrospectieve database-analyse. In het praktijkonderzoek is van 212 patiënten, die DBPGVP's met amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot hebben ondergaan, bepaald: hoe vaak een fout-negatieve uitkomst voorkomt, hoeveel patiënten de gehele DBPGVP kunnen voltooien en hoe vaak er een ernstige reactie op de startdosis optreedt. De betrouwbaarheid, haalbaarheid en veiligheid van de DBPGVP werd vastgesteld op basis van de incidentie afkapwaarde <5%.

Resultaten
Van de in totaal 212 DBPGVP's, waren 114 DBPGVP's negatief en 98 positief. Na een negatieve DBPGVP werd het allergeen bij 67,2% van de patiënten thuis geïntroduceerd. Hiervan had geen enkele patiënt een allergische reactie in de thuissituatie (100%). De haalbaarheid werd bepaald op basis van het aantal voltooide DBPGVP's per groep allergeen eiwit en bedroeg respectievelijk, 91,7% bij de groep van 1400 mg allergeen eiwit (hazelnoot) en 52,9% bij de groep van 4400 mg allergeen eiwit (amandel, cashewnoot, pinda en walnoot). Het verschil in aantal voltooide DBPGVP's tussen de groep van 1400 mg en 4400 mg allergeen eiwit was significant (P=0,000). Van de 98 positieve DBPGVP's was er bij 2% een ernstige reactie op de startdosis, waarbij het aantal reacties op de startdosis voor de vijf allergenen significant verschilde (P=0,031). Met een logistische regressie is aangetoond dat significant meer reacties zijn op de startdosis bij DBPGVP's met hazelnoot (B=1,540;P=0,015) en er bij pinda een trend naar statistisch signifant meer reacties zijn (B=1,718;P=0,074) ten opzichte van amandel, cashewnoot en walnoot.

Conclusie en discussie
Op basis van de vooraf gestelde eisen kan worden geconcludeerd dat de huidige dosering aan testmateriaal bij DBPGVP's met amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot een betrouwbare en veilige, maar geen haalbare procedure realiseert. De haalbaarheid betreft de hoeveelheid testmateriaal, dat patiënten tijdens de test moeten eten. Omdat deze hoeveelheid voor meer dan de helft van de patiënten te veel is om de test te kunnen voltooien, wordt aanbevolen om een meer haalbare test te realiseren. Derhalve wordt geadviseerd om geconcentreerdere receptuur te ontwikkelen voor DBPGVP's met cumulatief 4400 mg allergeen eiwit, door gebruik te maken van notenmeel met een lager vet en hoger eiwitgehalte.

Abstract

Introduction
There is an increasing number of patients with food allergies in the Western World. Because food allergies can lead to severe reactions, which can be life threatening, accurate diagnosing is very important. The gold standard in diagnosing food allergies is the double-blind placebo-controlled oral food challenge (DBPCFC). Since September 1st 2015, the Reinier de Graaf hospital conducts food challenges with a higher amount of allergenic protein during DBPCFC with almond, cashew, hazelnut, peanut and walnut, according to new recommendations in the PRACTALL consensus report 2012. Since this guideline has not yet been fully examined, the reliability, feasibility and safety of the DBPCFC is still unknown. Therefore, the main research question of this study is: To what extend needs the amount of protein in the challenge foods used during DBPCFC with almond, cashew, hazelnut, peanut and walnut being adapted, to realize a reliable, feasible and safe procedure?

Method
A retrospective- database analysis of 212 patients who underwent a DBPCFC with almond, cashew, hazelnut, peanut or walnut, was performed. Data of these patients about: the incidence of false negative outcomes, the maximum amount of challenge food consumed by the patients and the incidence of reactions on the starting dose, was collected. The DBPCFC was considered reliable, feasible and safe, if the incidence rate was <5%.

Results
Of the 212 DBPCFC's, 114 were negative and 98 were positive. 67,2% of the patients introduced the food allergen at home after a negative DBPCFC. None of them had a reaction during introduction at home (100%). The feasibility of the DBPCFC was determined by the number of completed DBPCFC's in the groups with a cumulative dose of 1400 mg (hazelnut) and 4400 mg (almond, cashew, hazelnut, peanut and walnut) allergenic protein. The number of completed tests in these groups was 91,7% and 52,9%. The difference in the number of completed test between these groups of 1400 mg and 4400 mg allergenic protein was significant (P=0,000). In 2% of the positive DBPCFC's a reaction on the starting dose occurred, with a significant difference in the number of reactions on the starting dose for the five allergens (P=0,031). Logistic regression showed that significantly more reactions on the starting dose occurred in challenges with hazelnut (B=1,540;P=0,015) and a trend toward significanct more reactions in challenges with peanut (B=1,718;P=0,074), compared to almond, cashew and walnut.

Conclusion and discussion:
Based on the requirements can we conclude that the current amount of protein used in the challenge foods realizes a reliable and safe, but not a feasible procedure. The feasibility relates to the amount of challenge food, which the patients need to eat during the DBPCFC. Because in more than in half of the patients the amount of challenge food is too much to complete the DBPCFC, it is recommended to achieve a more feasible DBPCFC. Therefore, we advise to develop more concentrated recipes for DBPCFC with a cumulative dose of 4400 mg allergenic protein, by using nut flour with a lower amount of fat and higher amount of protein.

Afkortingen en begrippenlijst

A

- **Allergeen:**
  Een lichaamsvreemde stof (een antigeen), die een allergische reactie veroorzaakt (1,2).

- **Allergie:**
  Een overgevoeligheidsreactie, waarbij het immuunsysteem is betrokken (1,2).

- **Allergie-expertisecentrum:**
  Een allergie-expertisecentra is een (academisch)ziekenhuis, waarbij het volgende in acht wordt genomen: 'De centra staat onder leiding van een kinderarts(-allergoloog) of (internist-)allergoloog die aantoonbaar geschoold is in de allergologie en ruime ervaring heeft met het indiceren en uitvoeren van provocaties, terwijl in de instelling aanvullende hulp en middelen direct voorhanden moeten zijn om een therapieresistente anafylaxie te kunnen opvangen en waar alle afspraken betreffende de provocatie protocollair zijn vastgelegd' (3: p.8).

- **Anafylactische shock**
  'Sterke vaatverwijding als gevolg van een anafylactische reactie, waardoor een sterke daling van de bloeddruk kan optreden en tot een circulatorische shock kan leiden' (4: p.G-2).

- **Anafylaxie:**
  'Een ernstige, levensbedreigende, gegeneraliseerde of systemische overgevoeligheidsreactie' (1: p.2293, 2: p.821).

- **Antistoffen**
  'Een globulair eiwit dat door plasmacellen wordt gevormd, zich aan specifiek antigenen bindt en hun afbraak of verwijdering uit het lichaam bevordert' (4: p.G-2).

- **Atopie**
  'Een persoonlijke of familiaire aanleg om IgE-antistoffen te produceren in reactie op lage doses allergenen, gewoonlijk eiwitten, en om de typische symptomen van astma, rhinoconjunctivitis, of eczeem/dermatitis te krijgen' (1: p.2291, 2: p.816).

C

- **Conjunctivitis**
  'Ontsteking van het bindvlies van de ogen' (4: p.G-5).

D

- **DAC**
  Het Delfts allergiecentrum (DAC), is een allergie-expertisecentrum en onderdeel is van het Reinier de Graaf ziekenhuis.

- **DBPGVP: Dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatietest**
  Een voedselprovocatietest die op tweedagdelen plaatsvindt, waarbij zowel behandelaar als patiënt niet weten op welke dag de placebo en op welke dag het verum wordt gegeven (3).

- **Doseringsschema**
  Een schema bestaande uit een aantal stappen, waarbij de hoeveelheid allergeen eiwit bij elke stap toeneemt. Het testmateriaal wordt volgens dit schema aan de patiënt toegediend (3).

- **Dubieus-positief**
  Een DBPGVP is dubieus positief indien de (allergische)reacties tijdens de test niet sterk overtuigend zijn, waardoor er geen harde diagnose kan worden gesteld.

E

- **Eczeem/dermatitis**
  ‘Een verzamelnaam voor jeukende, polymorfe huidaandoeningen met roodheid, oedeem, papels, blaasjes, korstjes, schilfers en/of lichenificatie, als gevolg van een niet-infectieuze ontstekingsreactie van de huid, veroorzaakt door intrinsieke en/of omgevingsfactoren’ (5).

- **Erytheem**
  Roodheid van de huid (6).

F

- **Fout-negatieve uitkomst**
  Indien bij een patiënt tijdens een DBPGVP geen allergische reactie optreedt en de test als negatief wordt beschouwd, maar de patiënt toch allergisch is (3).

H

- **Huidpriktest**
  Bij een huidpriktest worden specifieke IgE-antistoffen gemeten door een allergeenextract met een naaldje in de huid te prikken. De diagnose wordt gesteld door naast het allergeenextract ook twee controle vloeistoffen in de huid te prikken, waaronder één positieve controle (een histamineoplossing) en één negatieve controle (de oplosvloeistof van het allergeenextract). Indien de reactie op het allergeenextract heviger is dan op de histamineoplossing, is de huidpriktest positief (7).

I

- **Inconclusieve diagnose**
  Een inconclusieve diagnose wordt ook wel een onbesliste uitkomst genoemd. Er is sprake van een inconclusieve diagnose als de diagnose niet met zekerheid gesteld kan worden, door het optreden van eenzelfde klachtenpatroon op het verum en de placebo (3).

N

- **Negatieve DBPGVP**
  Een DBPGVP is negatief indien de patiënt geen allergische reacties vertoond op zowel het verum als de placebo. Of indien de patiënt enkel reacties vertoond op de placebo, maar allergische reacties op het verum uitblijven (3).

- **(Non-)compliance**
  Non-compliance is de mate waarin een proefpersoon niet trouw is aan een therapie of behandeling in een interventieonderzoek (8).

O

- **OVP: Open voedselprovocatie**
  Een provocatie die plaatsvindt op één testdag, waarbij enkel het verum wordt gegeven (3).

P

- **Placebo**
  Het niet-allergeen bevattende voedingsmiddel (3).

- **Positieve DBPGVP**
  Een DBPGVP is positief indien de patiënt allergische reacties vertoond op het verum en indien reacties op de placebo uitblijven (3).

R

- **RAST-test = radio-allergo-sorbent-test**
  Bij een RAST-test kunnen in het bloed IgE antistoffen tegen een specifiek allergeen worden gedetecteerd (7).

- **Recall bias**
  Indien patiënten niet het juiste antwoord geven, omdat zij bepaalde zaken in het verleden niet meer kunnen herinneren (9).

- **Rinitis**
  'Een langdurige of frequent recidiverende aandoeningen die gepaard gaan met een verstopte neus, een loopneus, niezen of jeuk in de neus' (10).

S

- **Sensibilisatie**
  De vorming van antistoffen tegen allergenen (7)**.**

- **Sleutel**
  De uitkomst van de test (11)**.**

T

- **Een trend naar statistische significantie**
  Indien de p-waarde <0.1, maar >0.05.

U

- **UPN**
  Uniek patiënt nummer.

- **Urticaria/ netelroos**
  'Snel opkomende, voorbijgaande, scherp begrensde, erythemateuze zwellingen (kwaddels, galbulten), die in grootte variëren van enkele millimeters tot meerdere centimeters en kunnen samenvloeien tot grotere vlakken' (12).

V

- **Verum**
  Het allergeen bevattende voedingsmiddel (3).

- **Voedselallergie**
  Een overkoepelende term voor een IgE-gemedieerde voedselallergie, waarbij IgE-antistoffen tegen het allergeen worden gevormd en een niet-IgE gemedieerde voedselallergie, waarbij afweercellen reageren tegen het allergeen (vb. coeliakie) (1,2).

- **Voedselovergevoeligheid**
  Een overkoepelende term voor de allergische voedselovergevoeligheid (voedselallergie) en niet-allergische voedselovergevoeligheid (1,2).

Inhoudsopgave

Titelblad **1**

Voorwoord **2**

Samenvatting **3**

Abstract **4**

Afkortingen en begrippenlijst **5**

1 Inleiding **9**
1.1 Aanleiding en probleemanalyse *9*
1.2 Hoofdvraag en deelvragen *10*
Hoofdvraag: 10
Deelvragen: 10
1.3 Doelstellingen *10*
Onderzoeksdoel: 10
Praktijkdoel: 11

2 Methode **12**
2.1 Onderzoeksdesign *12*
2.2 Onderzoekspopulatie *12*
2.3 Dataverzameling *12*
2.4 Methode van analyse *13*

3 Theoretisch kader **15**
3.1 Voedselallergie *15*
3.2 Incidentie, prevalentie en trends *15*
3.3 De dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatietest (DBPGVP) *16*

4 Resultaten **19**
4.1 Betrouwbaarheid *20*
4.2 Haalbaarheid *21*
4.3 Veiligheid *24*

5 Conclusie **27**

6 Discussie **29**
6.1 De onderzoeksmethodologie *29*
6.2 De resultaten uit het praktijkonderzoek *29*

7 Aanbevelingen **32**

Literatuurlijst **33**

Bijlagen **37**

1 Inleiding

1.1 Aanleiding en probleemanalyse

Het aantal mensen met een voedselallergie in de westerse samenleving neemt toe, in de periode van 1992 tot 2017 ziet men een verdubbeling in de prevalentie van voedselallergieën (13). Momenteel heeft ongeveer 3-8% van de kinderen in de westerse samenleving een voedselallergie (14,15).

Een voedselallergie verloopt in twee fases, namelijk de sensibilisatiefase en de fase waarin allergische reacties optreden. In de eerste fase worden er antistoffen tegen het allergeen gevormd. Pas als de tweede fase is doorlopen en er dus daadwerkelijke allergische klachten optreden na blootstelling aan het allergeen, is er sprake van een voedselallergie (2). Voor onderzoek naar voedselallergieën zijn diverse testen beschikbaar: de huidpriktest, bloedonderzoek (RAST-test) en voedselprovocatietesten. Zowel de huidpriktest als het bloedonderzoek (RAST-test) tonen sensibilisatie aan voor allergenen en detecteren dus enkel de aanwezigheid van antistoffen tegen het geteste allergeen. Deze testen kunnen dus niet voorspellen of de antistoffen ook daadwerkelijk allergische reacties teweegbrengen. Om deze reden zijn de huidpriktest en RAST-test niet geschikt om een voedselallergie te diagnosticeren (16).

De gouden standaard voor het stellen van een diagnose bij voedselallergieën is een dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatietest (DBPGVP) (7). Bij een DBPGVP eet de patiënt gedurende één testdag het allergeen bevattende testmateriaal (het verum) en één testdag het niet-allergeen bevattende testmateriaal (de placebo). Het allergeen is zodanig gemaskeerd in het testmateriaal, dat zowel behandelaar als patiënt geen onderscheid kunnen maken tussen het verum en de placebo (dubbelblind testen).

Ondanks dat de DBPGVP de gouden standaard is voor het stellen van een diagnose voedselallergie, komen ongewenste ernstige allergische reacties tijdens de DBPGVP en fout-negatieve uitkomsten voor (17). Een fout-negatieve uitkomst houdt in dat er tijdens de DBPGVP geen reactie is opgetreden, waardoor de diagnose niet allergisch is gesteld, maar bij het introduceren van het allergeen in de thuissituatie wel een allergische reactie optreedt. Het aantal fout-negatieve uitkomsten zegt dus iets over de mate van betrouwbaarheid van de DBPGVP op het gebied van diagnostisering van voedselallergieën. Een ongewenste ernstige allergische reactie heeft invloed op de veiligheid van de test, daar men wil voorkomen dat ten gevolge van een DBPGVP de patiënt langdurig moet worden opgenomen, blijvende psychische of lichamelijk schade oploopt of zelfs overlijdt. De kans op een fout-negatieve uitkomst en het optreden van ongewenste ernstige allergische reacties tijdens de DBPGVP wordt beïnvloed door de dosering aan allergeen eiwit in het testmateriaal gebruikt bij DBPGVP's, waarbij voornamelijk de startdosis en einddosis bepalend zijn (3).

Het stellen van een juiste diagnose bij voedselallergieën is van groot belang, zodat een passende behandeling kan worden ingezet. Enerzijds kan het onnodig elimineren van voedingsmiddelen uit het dieet de kans op de ontwikkeling van een voedselallergie vergroten bij kinderen met een verhoogd risico op voedselallergieën (18,19). Anderzijds kan het niet (voldoende) elimineren van het allergeen bij kinderen met een daadwerkelijke voedselallergie risico's met zich meebrengen, waaronder het optreden van een hevige allergische reactie of zelfs een anafylactische shock (2). Deze laatste kan uiteindelijk een fatale afloop tot gevolg hebben.

Om een optimale DBPGVP te realiseren, waarbij er een nauwkeurige diagnosestelling plaatsvindt, is een gestandaardiseerd provocatieschema nodig. Om dit te realiseren werden er in het PRACTALL consensus report 2012 practise-based richtlijnen opgesteld voor de optimale dosering aan allergeen eiwit in het testmateriaal gebruikt bij de DBPGVP. In deze richtlijn wordt er geadviseerd om te starten met 3 mg allergeen eiwit en de hoeveelheid te

verdrievoudigen tot maximaal 3000 mg allergeen eiwit in 7 stappen. De verwachting is dat met deze richtlijn ongewenste ernstige allergische reacties en fout-negatieve uitkomsten worden voorkomen (20). Diëtisten werkzaam in de allergiecentra in Nederland, zijn op landelijk niveau bezig om receptuur te ontwikkelen, die voldoen aan deze richtlijn.

Het Delfts Allergie Centrum (DAC), onderdeel van het Reinier de Graaf ziekenhuis, is één van de landelijk allergie-expertisecentra in Nederland voor diagnostiek van voedselallergieën. Sinds 1 september 2015 gebruikt het DAC nieuwe receptuur voor kinderen van 2-18 jaar bij DBPGVP's met amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot. Bij deze nieuwe receptuur is het gelukt om voor amandel, cashewnoot, pinda en walnoot een einddosis van 3000 mg allergeen eiwit en voor hazelnoot een einddosis van 1000 mg allergeen eiwit in het testmateriaal kruidcakejes te maskeren (21). Bij de DBPGVP met deze allergenen hanteert het DAC een doseringsschema bestaande uit acht stappen, waarbij stap twee tot en met acht overeenkomen met de aanbevolen dosering uit het PRACTALL consensus report 2012. Echter, begint het doseringsschema gebruikt in het DAC met een lagere startdosis. Of deze dosering optimaal is om ongewenste ernstige allergische reacties en fout-negatieve uitkomsten te voorkomen is niet bekend, omdat high evidence-based richtlijnen voor het uitvoeren van DBPGVP's ontbreken (20,22,23,24) .

Vanuit de praktijk is nog onbekend hoe vaak met het nieuwe doseringsschema een fout-negatieve uitkomst voorkomt. Tevens is onduidelijk in hoeverre het nastreven van de hogere einddosis van 3000 mg allergeen eiwit in het testmateriaal kruidcakejes, gebruikt bij de DBPGVP's met amandel, cashewnoot pinda en walnoot haalbaar is, zodat kinderen van 2-18 jaar te test kunnen voltooien en noodzakelijk is om een fout-negatieve uitkomst te voorkomen. Als laatst is het de vraag of de startdosis van 1 mg allergeen eiwit noodzakelijk is om ongewenste ernstige allergische reacties op de startdosis van de DBPGVP te voorkomen.

1.2 Hoofdvraag en deelvragen

Hoofdvraag:

In hoeverre dient de dosering van het testmateriaal gebruikt bij dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatietesten met amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot voor kinderen van 2-18 jaar te worden aangepast om een betrouwbare, haalbare en veilige procedure te realiseren?

Deelvragen:

1. Hoe betrouwbaar is de huidige procedure voor dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatietesten met amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot voor kinderen van 2-18 jaar?
2. Hoe haalbaar is het voor kinderen van 2-18 jaar om de dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatietesten met amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot met de nieuwe receptuur te voltooien?
3. Hoe veilig is de huidige procedure van dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatietesten met amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot voor kinderen van 2-18 jaar?

1.3 Doelstellingen

Onderzoeksdoel:

Het doel van dit onderzoek is om de huidige procedure van DBPGVP's met amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot voor kinderen van 2-18 jaar te evalueren. In deze studie wordt onderzocht of het doseringsschema voldoet aan de aspecten haalbaarheid, betrouwbaarheid en veiligheid. Dit onderzoek draagt bij aan de ontwikkeling van evidence-based richtlijnen voor het uitvoeren van DBPGVP's, zodat een juiste diagnose kan worden gesteld en een passende behandeling kan worden ingezet.

Praktijkdoel:

Met de resultaten uit het onderzoek kan een onderbouwd doseringsadvies voor de procedure van DBPGVP's met amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot voor kinderen van 2-18 jaar, worden gegeven aan de allergiecentra in Nederland. Op basis van dit doseringsadvies, kunnen diëtisten testmateriaal ontwikkelingen voor DBPGVP's met amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot voor kinderen van 2-18 jaar. In de praktijk leidt dit doseringsadvies tot een DBPGVP die kinderen van 2-18 jaar kunnen voltooien en waarbij fout-negatieve uitkomsten en ongewenste ernstige allergische reacties worden voorkomen.

2 Methode

2.1 Onderzoeksdesign

Voor het praktijkonderzoek werd er kwantitatief onderzoek, een retrospectief database-analyse, uitgevoerd in het Reinier de Graaf ziekenhuis. De database bestond uit 231 patiëntdossiers van kinderen die in het Reinier de Graaf ziekenhuis een DBPGVP met amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot hebben ondergaan.

2.2 Onderzoekspopulatie

Om de externe validiteit van het onderzoek te verhogen zijn voorafgaand aan het onderzoek inclusiecriteria voor de onderzoekpopulatie opgesteld:

- De patiënten hebben een leeftijd van 2-18 jaar.
- De patiënten hebben een DBPGVP in het Reinier de Graaf ziekenhuis ondergaan voor de diagnostiek naar één of meer van de volgende voedselallergieën: amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot.
- De DBPGVP vond plaats in de periode van 1 september 2015 tot en met 6 februari 2017.

De patiënten moesten minimaal 2 jaar en maximaal 18 jaar oud zijn, daar dit de leeftijdscategorie is waarbij DBPGVP's in het Reinier de Graaf ziekenhuis worden uitgevoerd. Ook werden enkel DBPGVP's met amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot geïncludeerd, omdat bij deze provocaties met noten éénzelfde soort testmateriaal: kruidcakejes wordt gebruikt. Er is voor gekozen om patiëntdossiers vanaf 1 september 2015 te analyseren, aangezien vanaf deze datum de nieuwe receptuur voor het testmateriaal kruidcakejes in gebruik is genomen. Patiënten, waarbij na deze periode nog DBPGVP's zijn uitgevoerd met testmateriaal waarbij de oude receptuur is gebruikt werden geëxcludeerd. Tevens werden DBPGVP's geëxcludeerd, waarbij er geen diagnose werd gesteld of de diagnose niet met zekerheid gesteld kon worden (een inconclusieve diagnose). Als laatst werden de DBPGVP's geëxcludeerd, waarbij er werd besloten om van de procedure af te stappen door bijzondere incidenten tijdens of voorafgaand aan de DBPGVP's.

2.3 Dataverzameling

De gegevens van de onderzoekspopulatie werden verkregen uit het elektronische patiëntdossier HiX. Om de patiëntgegevens te beschermen en anonimiteit te waarborgen, werd voorafgaand aan analyse de patiënt gekoppeld aan een uniek patiënt nummer (UPN). Vanuit HiX werd vervolgens de volgende onderzoeksgegevens geëxporteerd naar een Microsoft Excel bestand:

- algemene kenmerken: leeftijd van de patiënt en de data waarop de DBPGVP heeft plaatsgevonden;
- het allergeen waarop de patiënt is getest: amandel/ cashewnoot/ hazelnoot/ pinda of walnoot;
- de allergische reactie;
- de hoeveelheid testmateriaal (kruidcakejes);
- de thuisintroductie van het allergeen.

De allergische reactie

Om te bepalen of er sprake was van een allergische reactie tijdens een DBPGVP is er enkel gekeken naar het wel of niet optreden van een allergische reactie op de testdag van het verum, omdat op deze dag het allergeen bevattende testmateriaal werd gegeven. Allereerst is genoteerd of er wel/geen allergische reactie optrad. Indien er een reactie optrad werd genoteerd welk klachtenpatroon de patiënt vertoonde. Vervolgens werd op basis van dit klachtenpatroon de graad van de reactie volgens het classificatiesysteem van Sampson bepaald (zie bijlage I). Ook werd genoteerd of er sprake was van anafylaxie, waarbij de criteria voor de diagnose anafylaxie van de World Health Organization (WHO) werden gebruikt (zie bijlage II) (25). Als laatst werd genoteerd op welke stap van het

doseringsschema een reactie optrad en hoeveel mg allergeen eiwit de patiënt cumulatief had gegeten tot het optreden van de reactie.

De hoeveelheid testmateriaal
Om te bepalen of het haalbaar is voor kinderen van 2-18 jaar om de huidige DBPGVP met amandel, cashewnoot, hazelnoot pinda en walnoot met het testmateriaal kruidcakejes te voltooien, werd er gekeken naar de testdag waarbij het meeste testmateriaal is gegeten. Er werd enkel gekeken naar de testdag waarbij het meeste testmateriaal is gegeten, omdat op deze manier de maximale hoeveelheid kruidcakejes die een kind van 2-18 jaar kan eten, bepaald kon worden. Vervolgens werd er genoteerd hoeveel testmateriaal de laatste stap bevatte en hoeveel testmateriaal tijdens de gehele DBPGVP werd gegeten (de cumulatieve hoeveelheid). Als laatst werd de cumulatieve hoeveelheid allergeen eiwit berekend voor de dag waarop het meeste testmateriaal werd gegeten, om te kunnen bepalen of de patiënt de DBPGVP wel/niet had voltooid.

De thuisintroductie van het allergeen
In het Microsoft Excel bestand werd genoteerd of de patiënten na een negatieve DBPGVP het allergeen ook daadwerkelijk thuis hadden geïntroduceerd. Vervolgens werd genoteerd of er bij de patiënten die het allergeen thuis hadden geïntroduceerd, ten gevolge van de thuisintroductie een allergische reactie optrad.

Om de betrouwbaarheid van dit onderzoek te waarborgen werden bovengenoemde gegevens na verzameling gecontroleerd op mogelijk toevallige fouten.
Tevens heeft tijdens het onderzoek peer-feedback plaatsgevonden door collega-studenten, een docentbegeleider en de opdrachtgevers: een diëtist en een kinderarts- allergoloog. Ook deze kritische controle van de coauteurs op dit onderzoek, heeft bijgedragen aan het waarborgen van de betrouwbaarheid van dit onderzoek.

2.4 Methode van analyse

De data werd geanalyseerd met behulp van IBM SPSS Statistics 22.

Om de eerste deelvraag, over de betrouwbaarheid van de DBPGVP's met amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot, te kunnen beantwoorden werd het aantal fout-negatieve uitkomsten per allergeen in een frequentietabel genoteerd. Indien een fout-negatieve uitkomst bij <5% van de negatieve DBPGVP's voorkwam, voldeden de DBPGVP's met amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot aan de betrouwbaarheidseis.

Om de tweede deelvraag, betreffende de haalbaarheid van de DBPGVP's met amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot, te beantwoorden werd voor elk allergeen de gemiddelde cumulatieve hoeveelheid gegeten kruidcakejes in gram en de gemiddelde cumulatieve hoeveelheid allergeen eiwit in mg per leeftijdscategorie (2-3 jaar, 4-8 jaar, 9-13 jaar, 14-18 jaar) in een tabel genoteerd. De gemiddelde cumulatieve hoeveelheid gegeten kruidcakejes en allergeen eiwit werden per leeftijdscategorie vermeld, daar verwacht werd dat oudere kinderen meer kruidcakejes kunnen eten dan jongere kinderen. Deze hypothese is getest met een One-way ANOVA, waarbij per allergeen bepaald werd of er een significant verschil is in de gemiddelde hoeveelheid gegeten kruidcakejes voor de vier leeftijdscategorieën. Vervolgens werd per allergeen het percentage patiënten die de DBPGVP wel- en niet hadden voltooid in een staafdiagram weergeven, waarbij de allergenen werden ingedeeld in twee groepen op basis van hun cumulatieve hoeveelheid allergeen eiwit. De DBPGVP's waren voltooid, indien de patiënten cumulatief 1400 mg allergeen eiwit hadden gegeten bij de DBPGVP's met hazelnoot of 4400 mg allergeen eiwit hadden gegeten bij de DBPGVP's met amandel, cashewnoot, pinda en walnoot. De haalbaarheid van de DBPGVP werd uiteindelijk bepaald aan de hand van het aantal voltooide DBPGVP's binnen de groep van 1400 mg allergeen eiwit en 4400 mg allergeen eiwit. De DBPGVP's met amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot was haalbaar indien binnen de groep

<5% patiënten de test niet hadden voltooid. Met een Chi^2-toets is bepaald of er een significant verschil is in het aantal voltooide DBPGVP's tussen de twee groepen. Ook is er gekeken naar het verschil in het aantal voltooide DBPGVP's binnen de groep van 4400 mg allergeen eiwit. Er werd bepaald of dit verschil te verklaren is door de per allergeen bepaalde cumulatieve hoeveelheid kruidcakejes die gegeten moet worden om 4400 mg allergeen eiwit te eten of dat mogelijk een psychologische oorzaak voor het soort allergeen (type noot) een rol speelt. Hiervoor werd eerst met Fisher's Exact toets bepaald of er een significant verschil is in het aantal voltooide DBPGVP's binnen de groep van 4400 mg allergeen eiwit (amandel, cashewnoot, pinda en walnoot). Hierna werd de totale hoeveelheid kruidcakejes van amandel, cashewnoot en walnoot gecorrigeerd naar de hoeveelheid kruidcakejes van pinda (130,3 gram), waarna opnieuw met een Fisher's Exact toets, werd bepaald of er na correctie nog steeds een significant verschil is in het aantal voltooide DBPGVP's binnen deze groep.

Om de derde deelvraag; over de veiligheid van de DBPGVP's met amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot te beantwoorden, werd voor alle positieve DBPGVP's het aantal allergische reacties en de graad van de reacties op de verschillende stappen van het doseringsschema bepaald. Ook werd het percentage milde reacties (graad 1-2 reacties), ernstige reacties (graad 3-5 reacties) en anafylactische reacties per allergeen in een staafdiagram weergegeven. Met een Fisher's Exact toets werd bepaald of er een significant verschil is in het aantal anafylactische reacties bij de DBPGVP's met amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot. Vervolgens werd bepaald hoeveel procent van de patiënten reageert bij de startdosis (stap 1 van het doseringsschema) en welke graad reacties er optraden. De DBPGVP met amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot werd als veilig beschouwd indien <5% van de patiënten bij een positieve DBPGVP een ernstige reactie had op de startdosis. Met een Fisher's Exact toets werd bepaald of er een significant verschil is in het aantal reacties op de startdosis bij de DBPGVP's met amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot. Vervolgens is met een logistische regressie bepaald, of er bij het allergeen met de meeste reacties op de startdosis significant meer reacties zijn ten op zichten van de andere allergenen. Dit had als doel te voorspellen of dit allergeen meer risico's geeft op het optreden van een (ongewenste ernstige) reactie op de startdosis en dus mogelijk een grotere invloed heeft op de veiligheid van de test.

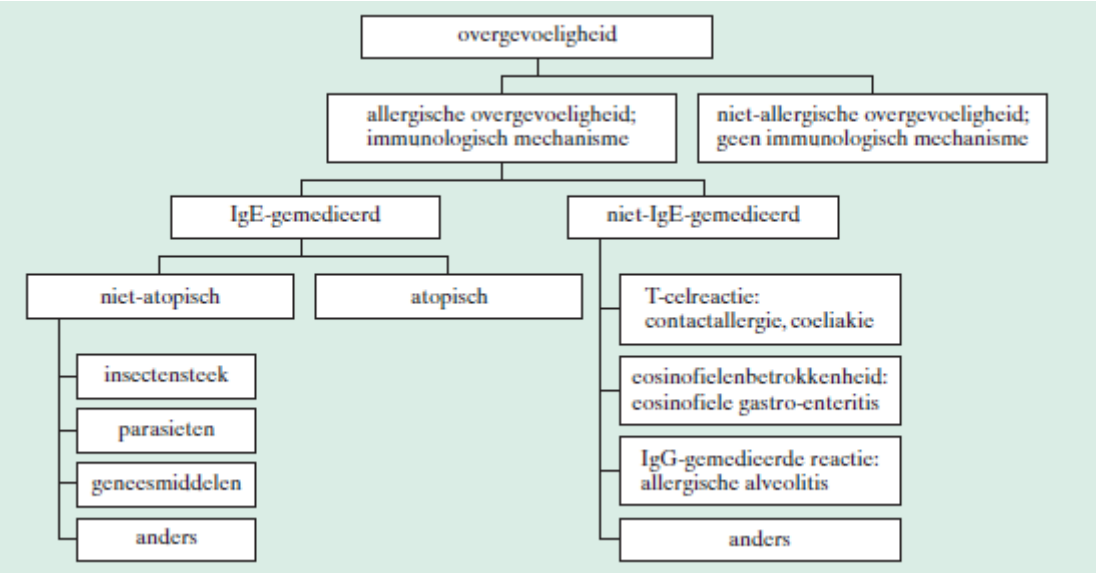
3 Theoretisch kader

3.1 Voedselallergie

Voedselovergevoeligheid is de overkoepelende term voor intoleranties, hyperactiviteit en allergieën. Een voedselovergevoeligheid wordt onderverdeeld in de allergische- en niet-allergische voedselovergevoeligheid. Allergische voedselovergevoeligheid, is een andere term voor voedselallergie. In het artikel van Johansson et al. (2) wordt een allergie als volgt gedefinieerd: 'Een allergie is een overgevoeligheidsreactie geïnitieerd door immunologische mechanisme' (p.817). Er zijn twee subtypen voedselallergieën, namelijk de IgE-gemedieerde voedselallergie, waarbij er IgE-antistoffen tegen het allergeen worden gevormd en de niet-IgE gemedieerde voedselallergie, waarbij afweercellen reageren tegen het allergeen (vb. coeliakie) (1,2,7). Een voedselallergie is meestal IgE-gemedieerd, ook wel een atopische voedselallergie genoemd. Een atopie is een persoonlijke of familiare aanleg om IgE antistoffen te produceren in reactie op lage doses allergenen (1,2). Bij een IgE- gemedieerde voedselallergie binden IgE antistoffen aan mestcellen en basofielen, waardoor er histamine vrijkomt. Histamine veroorzaakt allergische symptomen in de huid, het maagdarmkanaal, het ademhalingsstelsel, het vaatstelsel en het zenuwstelsel. De allergische symptomen kunnen zelfs zo hevig zijn dat er sprake is van anafylaxie. Anafylaxie is een ernstige reactie, waarbij meerder orgaansystemen zijn betrokken (een systemische reactie) en kan uiteindelijk een levensbedreigende anafylactische shock teweegbrengen (26).

De voedselallergieën die in dit onderzoek worden onderzocht: amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot, zijn allen IgE-gemedieerde voedselallergieën (27).

Figuur 1: Terminologie voedselovergevoeligheid (1; p.2291).



3.2 Incidentie, prevalentie en trends

De precieze incidentie en prevalentie van voedselallergieën is niet bekend, er is een grote discrepantie in cijfers van studies waarin zelf gerapporteerde voedselallergieën en in cijfers van studies waarin gediagnostiseerde voedselallergieën worden gebruikt (15,28,29). Momenteel heeft ongeveer 3-8% van de kinderen in de westerse wereld een gediagnostiseerde voedselallergie (14,15). In Nederland wordt de prevalentie van voedselallergieën geschat op 2-3% in de leeftijdscategorie 0 t/m 4 jaar en op 0,5-2% in de leeftijdscategorie 5 t/m 18 jaar (3). De prevalentie van pinda- en notenallergie bij kinderen en volwassen in Europa, bedraagt 0,2-8,6% voor pinda allergie en 0,1-0,8% voor noten allergieën (30).

Hoewel exacte cijfers ontbreken lijkt het aantal voedselallergieën in de westerse wereld toe te nemen (31,32,33). Dat geld ook voor het aantal pinda- en noten allergieën (34,35,36). Van 2002 tot 2008 steeg de prevalentie van het totale aantal zelf gerapporteerde pinda- en notenallergie significant van 1.2% in 2002 naar 2.1% in 2008 (35). Een mogelijke verklaring voor de toename in prevalentie is dat factoren die van invloed zijn op het ontstaan van voedselallergie in de laatste jaren zijn veranderd namelijk (13,19,33):

- toename in consumptie van voorbewerkte voedingsmiddelen;
- late introductie van (bepaalde)voedingsmiddelen;
- een schonere leefomgeving (37);
- veranderding in leefstijl: meer binnenshuis dan buitenshuis.

3.3 De dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatietest (DBPGVP)

In Nederland vinden DBPGVP's voor diverse voedselallergieën voornamelijk plaats in allergie-expertisecentra. Hoewel er geen officiële criteria zijn waaraan een allergie-expertisecentra moet voldoen, wordt deze door de werkgroep van de Richtlijn Voedselprovocatie als volgt gedefinieerd: Een allergie-expertisecentra is een (academisch)ziekenhuis en voldoet aan de volgende eisen (3):

- De voedselprovocaties worden uitgevoerd door een medisch specialist: kinderarts-allergoloog, allergoloog of een kinderarts met ruime ervaring met hoog risico voedselprovocaties.
- Bij het uitvoeren van voedselprovocaties is een multidisciplinair team betrokken.
- De voedselprovocaties worden uitgevoerd op een uniforme werkwijze, die protocollair is vastgelegd.
- Op de dag van de voedselprovocatie zijn intensivisten en anesthesiologen beschikbaar en zijn er schriftelijke afspraken gemaakt met deze disciplines over de werkwijze omtrent het optreden van ernstige reacties tijdens voedselprovocaties.
- Op de dag van de voedselprovocatie is er mogelijkheid tot het uitvoeren van een acuut longfunctieonderzoek.
- Het ziekenhuis beschikt over een intensive care.

In Nederland zijn er zes allergie-expertise centra, namelijk: het Delfts Allergie Centrum (DAC), het Erasmus Medisch Centrum (EMC), het kinder Allergie & Astma Centrum (UMCG), het Kinderallergie Behandelcentrum - Deventer ziekenhuis, het Martini Allergie Centrum voor Kinderen (MACK) en het UMC Utrecht.

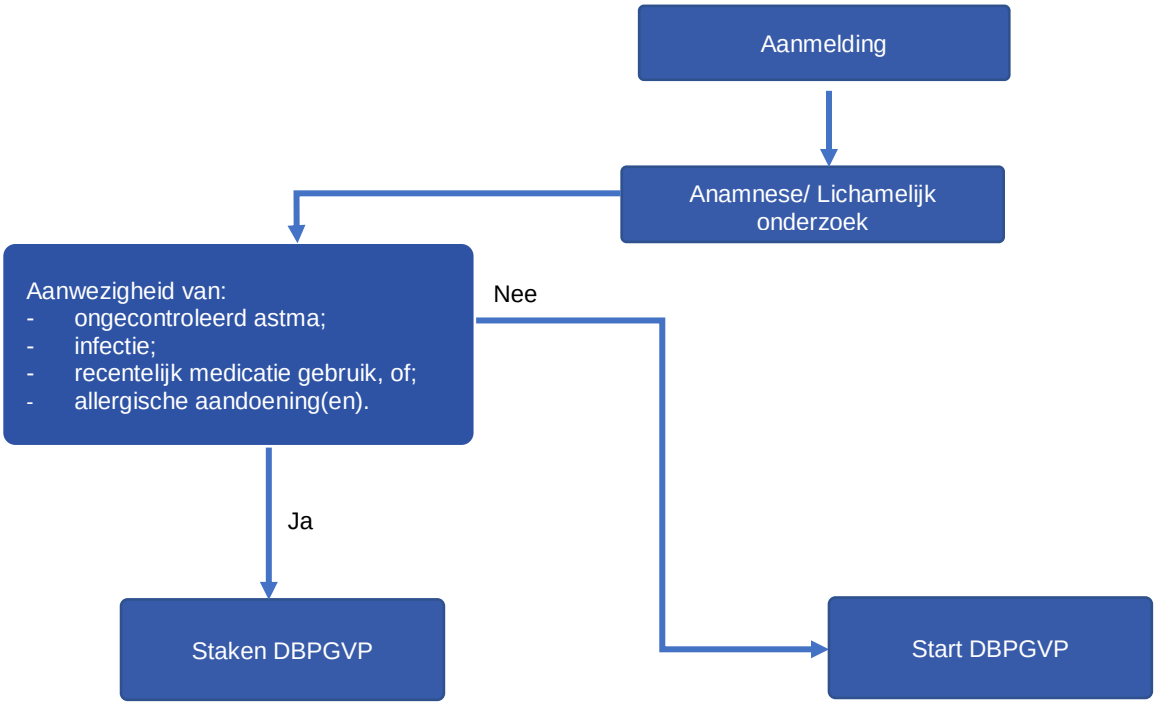
In het DAC vinden DBPGVP's bij kinderen van 0 t/m 18 jaar plaats op de dagbehandeling kindergeneeskunde in het Reinier de Graaf ziekenhuis te Delft. De voedselprovocaties worden uitgevoerd door een kinderarts-allergoloog/ allergoloog. Ook is er een gespecialiseerd verpleegkundige aanwezig die het testmateriaal uitdeelt, de kinderen observeert en de hygiëne rondom de voedselprovocatie waarborgt. De diëtist bereidt het materiaal voor de voedselprovocaties, is verantwoordelijk voor de randomisatie en de codering van het testmateriaal en zorgt ervoor dat alle voedselprovocaties zijn voorzien van een uitkomst (de sleutel). Indien de patiënt zich aanmeldt wordt hij/zij eerst gescreend door de kinderarts-allergoloog/ allergoloog. De screening bestaat uit:

- Anamnese:
    - aanwezigheid van astma bepalen;
    - nagaan bij de patiënt of er recentelijk sprake is geweest van allergische reacties;
    - nagaan of de patiënt de afgelopen drie dagen allergie medicatie heeft gebruikt.
- Lichamelijk onderzoek:
    - wegen;
    - controle van de longen door middel van een stethoscoop;
    - controle van de huid op aanwezigheid van eczeem, roodheid (erytheem) of galbulten (urticaria);

- controle van de ogen op roodheid (conjunctivitis);
- controle van de neus op afwijkingen van het neusslijmvlies zoals verstoppingen of een loopneus (rinitis).

Na de anamnese wordt bepaald of de patiënt kan starten met de DBPGVP. Indien er sprake is van een infectie, allergische aandoeningen, ongecontroleerde astma of recentelijk gebruikt van allergie-medicatie, kan er niet gestart worden met de DBPGVP en wordt er een nieuw provocatiemoment ingepland.

Figuur 2: Procedure voorafgaand aan de dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatietest.



De DBPGVP vindt plaats op twee dagdelen, waarbij er minimaal één week tussen de twee testdagen zit. De DBPGVP wordt uitgevoerd aan de hand van een doseringsschema. Het doseringsschema bestaat uit acht stappen opeenvolgend: 1, 3, 10, 30, 100, 300, 1000, 3000 mg allergeen eiwit. De hoeveelheid kruidcakejes die de patiënt per doseringsstap tijdens een testdag moet eten, wordt op basis van deze hoeveelheden aan allergeen eiwit berekend. In tegenstelling tot de dosering aan allergeen eiwit is de hoeveelheid kruidcakejes niet voor elk allergeen gelijk, daar het eiwitgehalte per noot verschillend is. Ook wordt bij niet alle DBPGVP's alle acht stappen doorlopen. Dit is afhankelijk van de einddosis allergeen eiwit in het testmateriaal. Zo wordt bijvoorbeeld van de allergenen die in dit onderzoek worden behandeld, bij hazelnoot niet alle acht stappen doorlopen en eindigt de test bij stap zeven, omdat de einddosering aan allergeen eiwit bij deze DBPGVP 1400 mg bedraagt (zie bijlage III). Tussen de stappen van het doseringsschema zit een tijdsinterval van 20-30 minuten. De DBPGVP is afgerond indien er op één van de stappen een reactie plaatsvindt of indien de DBPGVP in zijn geheel wordt doorlopen zonder dat er een reactie is opgetreden. Ook komt het voor dat de DBPGVP voortijdig wordt gestaakt, omdat het volledige testmateriaal niet gegeten kan worden door de patiënt.

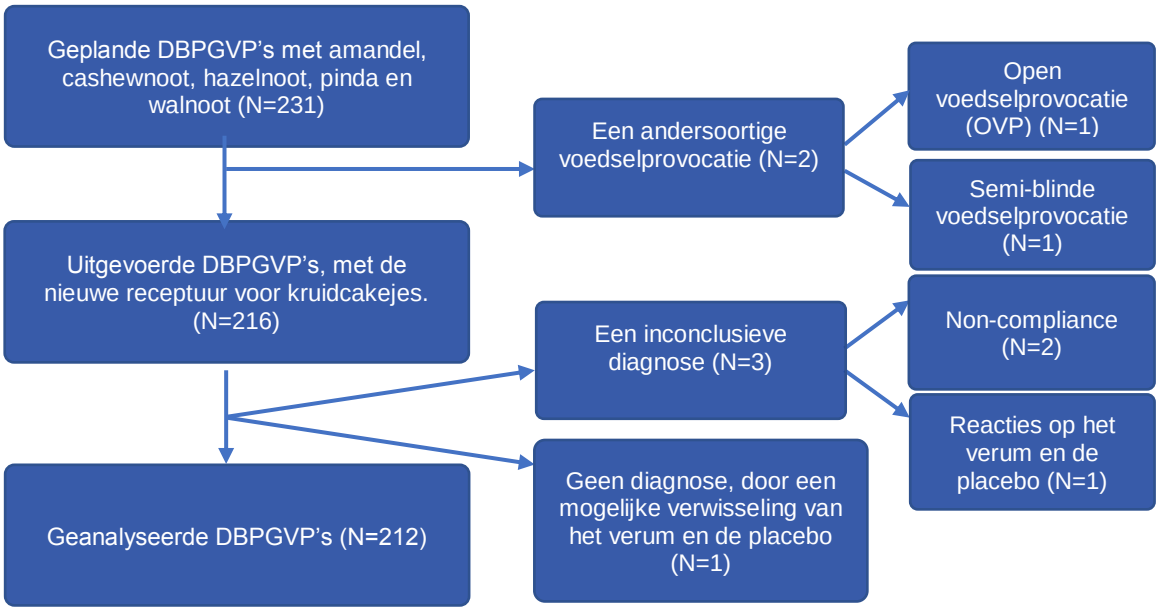
Als beide testdagen hebben plaatsgevonden wordt de sleutel van de DBPGVP verbroken en kan de diagnose worden gesteld. Indien de DBPGVP negatief is en er dus geen sprake is van een allergie, wordt de patiënt geadviseerd om het voedingsmiddel in de thuissituatie te introduceren. Ook mag in sommige gevallen het allergeen thuis worden geïntroduceerd na

een dubieus positieve DBPGVP. Of het allergeen bij deze diagnose thuis geïntroduceerd mag worden, wordt bepaald door de kinderarts-allergoloog/ allergoloog en is afhankelijk van het klachtenpatroon en bij welke dosering aan allergeen eiwit de klacht optrad op de verum-dag.

4 Resultaten

In totaal waren er 159 patiënten die één of meer DBPGVP's met amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot hebben ondergaan. In totaal zijn in de periode van 1 september 2015 tot en met 6 februari 2017 231 DBPGVP's met amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot in het Reinier de Graaf ziekenhuis uitgevoerd. Van deze 231 DBPGVP's werden er 19 geëxcludeerd. Bij twee van de vooraf geplande DBPGVP's werd besloten om een andere procedure te volgen. Zo werd één DBPGVP een open voedselprovocatie (OVP) en één DBPGVP een semi-blinde voedselprovocatie. Bij dertien DBPGVP's werd de oude receptuur voor kruidcakejes gebruikt. Bij één DBPGVP werd geen diagnose gesteld door een mogelijke verwisseling van de placebo en het verum. Als laatst was bij drie DBPGVP's de diagnose inconclusief, waarbij er bij twee DBPGVP's sprake was van non-compliance en er bij één DBPGVP een reactie op zowel de placebo als het verum was.

Figuur 3: Selectiewijze van de data.



In tabel 1 staan de kenmerken van de totale onderzoekspopulatie en de geanalyseerde DBPGVP's. Ook zijn de kenmerken per allergeen weergegeven. De onderzoekspopulatie had een gemiddelde leeftijd van 8 jaar (M= 8,08, SD= 3,546).

In totaal werd er bij 212 DBPGVP's een diagnose gesteld. Hiervan waren 96 DBPGVP's positief, 114 DBPGVP's negatief en 2 DBPGVP's dubieus positief. Dit laatste was het geval, omdat beide patiënten enkel subjectieve klachten (d.w.z. klachten die niet door lichamelijk onderzoek zijn vast te stellen) vertoonden. In totaal waren er 104 reacties op het verum. Hiervan waren er uiteindelijk zes DBPGVP's negatief, met als reden:

- het optreden van een niet dosis-afhankelijk klachtenpatroon (N=1);
- een huidreactie (roodheid van de huid) bij bestaande eczeem (N=1);
- een subjectief klachtenpatroon (kriebel in de keel en mond/ jeuk aan de handen), waarbij de klacht verdween bij herhaling van de stap (N=2);
- eenzelfde reactie op de dag van het verum en de placebo (N=2).

Tabel 1: Kenmerken van de populatie en de DBPGVP's.

Kenmerken	Totaal	Amandel	Cashewnoot	Hazelnoot	Pinda	Walnoot
Het totale aantal DBPGVP's	**212 [100%]**	**50 [23,6%]**	**32 [15,1%]**	**50 [23,6%]**	**76 [35,8%]**	**4 [1,9%]**
Leeftijd (M ± SD)	8,08 ± 3,546	7,50 ± 3,448	8,72 ± 3,630	7,44 ± 2,915	8,37 ± 3,618	11,75 ± 1,258
Leeftijdscategorie 2-3 jaar (N [%])	13 [8,2%]	5 [10%]	2 [6,3%]	3 [6,0%]	6 [7,9%]	
Leeftijdscategorie 4-8 jaar (N [%])	86 [54,1%]	29 [58%]	16 [50%]	32 [64%]	39 [51,3%]	
Leeftijdscategorie 9-13 jaar (N [%])	48 [30,2%]	14 [28%]	11 [34,4%]	15 [30%]	23 [30,3%]	4 [100%]
Leeftijdscategorie 14-18 jaar (N [%])	12 [7,5%]	2 [4%]	3 [9,4%]		8 [10,5%]	
De uitkomst van de DBPGVP						
Postitief (N [%])	96 [45,3%]	3 [6%]	20 [62,5%]	17 [34%]	54 [71,1%]	2 [50%]
Dubieus positief (N [%])	2 [0,9%]		2 [6,3%]			
Negatief (N [%])	114 [53,8%]	47 [94%]	10 [31,3%]	33 [66%]	22 [28,9%]	2 [50%]
Graad Reacties volgens Ring et al.						
Geen reacties (N [%])	**108 [50,9%]**	**46 [92%]**	**10 [31,3%]**	**31 [62%]**	**19 [25%]**	**2 [50%]**
Wel reacties (N [%])	**104 [49,1%]**	**4 [8%]**	**22 [68,8%]**	**19 [38%]**	**57 [75%]**	**2 [50%]**
Graad 1 (N [%])	35 [33,7%]	2 [50%]	8 [36,4%]	6 [31,6%]	18 [31,6%]	1 [50%]
Graad 2 (N [%])	45 [43,3%]	2 [50%]	9 [40,9%]	7 [36,8%]	26 [45,6%]	1 [50%]
Graad 3 (N [%])	15 [14,4%]		4 [18,2%]	4 [21,1%]	7 [12,3%]	
Graad 4 (N [%])	8 [7,7%]		1 [4,5%]	2 [10,5%]	5 [8,8%]	
Graad 5 (N [%])	1 [1%]				1 [1,8%]	

De 212 DBPGVP's zijn uitgevoerd in 159 patiënten: 39 patiënten hadden 2 DBPGVP's en 7 patiënten hadden 3 DBPGVP's ondergaan.

4.1 Betrouwbaarheid

In totaal waren 114 DBPGVP's negatief en 2 DBPGVP's dubieus positief. Bij 115 DBPGVP's kregen de patiënten het advies om het allergeen in de thuissituatie te introduceren. Één patiënt mocht het allergeen niet in de thuissituatie introduceren, daar er op de dag van het verum subjectieve klachten waren op kleine hoeveelheden cashewnoot. In totaal zijn 116 DBPGVP's geanalyseerd om de betrouwbaarheid van de DBPGVP's met amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot te bepalen.

Van de 116 DBPGVP's is het allergeen 78 (67,2%) keer geïntroduceerd in de thuissituatie, 10 keer (8,6%) niet geïntroduceerd in de thuissituatie en bij 28 (24,1%) DBPGVP's was het niet bekend of het allergeen in de thuissituatie is geïntroduceerd (zie tabel 2). Van de 78 thuisintroducties, hadden twee patiënten enkel eenmalig het allergeen thuis geïntroduceerd. Één patiënt kreeg een lokale huidreactie, bestaand uit bultjes rond de mond, bij een al beschadigde huid. Deze patiënt heeft na deze thuisintroductie hazelnoot weer uit het voedingspatroon vermeden. Één patiënt had bij thuisintroductie last van late orale-allergie klachten (OAS) bij omgerekend vier tot vijf pinda's. Op basis van deze klachten is een OVP uitgevoerd om het vervolg beleid voor deze patiënt te kunnen bepalen. Bij zowel de DBPGVP als bij de OVP waren er geen reacties en werden beide toch als negatief beschouwd. De patiënt was dus niet allergisch, waardoor er geadviseerd werd om blijvend kleine hoeveelheden pinda in het dieet te verwerken. Als laatst hebben twee van de 78 patiënten het allergeen thuis toegediend gekregen, maar vonden de kinderen de noot of producten waarin de noot is verwerkt niet lekker.

Bij zes van de tien patiënten was de reden van het niet introduceren bekend, namelijk: (producten met) het allergeen niet lekker vinden (N=3), angst (N=1), het allergeen is niet geïntroduceerd vanwege een dubieus-positieve diagnose (N=1) en weigeren (N=1).

Van de 78 DBPGVP's, waarbij het allergeen in de thuissituatie is geïntroduceerd, was er bij allen geen reactie in de thuissituatie (100%).

Tabel 2: Het aantal negatieve-/ dubieus positieve DBPGVP's dat geïntroduceerd is in de thuissituatie en het aantal reacties na thuisintroductie van het allergeen.

Thuisintroductie na een negatieve - / dubieus positieve DBPGVP (N [%])	Reacties In de thuissituatie (N [%])
Amandel (N=47)	
Geïntroduceerd (29 [61,7%])	Nee (29 [100%])
Niet geïntroduceerd (5 [10,6%])	
Niet bekend (13 [27,7%])	
Cashewnoot N(=12)	
Geïntroduceerd* (7 [58,3%])	Nee** (7 [100%])
Niet geïntroduceerd* (2 [16,7%])	
Niet bekend (3 [25%])	
Hazelnoot (N=33)	
Geïntroduceerd (26 [78,8%])	Nee (26 [100%])
Niet geïntroduceerd (2 [6,1%])	
Niet bekend (5 [15,2%])	
Pinda (N=22)	
Geïntroduceerd (14 [63,6%])	Nee (14 [100%])
Niet geïntroduceerd (1 [4,5%])	
Niet bekend (7 [31,8%])	
Walnoot (N=2)	
Geïntroduceerd (2 [100%])	Nee (2 [100%])
Niet geïntroduceerd	
-	
Totale negatieve-/ dubieus positieve DBPGVP's (N=116)	
Geïntroduceerd* (78 [67,2%]	Nee** (78 [100%]
Niet geïntroduceerd* (10 [8,6%])	
Niet bekend (28 [24,1%])	

∗ één dubieus-postieve DBPGVP
∗ ∗ twee dubieus-positieve DBPGVP's

4.2 Haalbaarheid

Om de deelvraag over de haalbaarheid van de DBPGVP's met amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot te kunnen beantwoorden zijn zeven DBPGVP's geëxcludeerd. Deze zijn niet meegenomen in de analyse, omdat er geen placebo-dag had plaatsgevonden vanwege een ernstige reactie op het verum, waardoor de sleutel al op de eerste testdag was verbroken en dus reeds bekend was of het verum of de placebo was toegediend (N=6) of omdat er sprake was van non-compliance op de placebo-dag (N=1). Hierdoor kon voor deze patiënten niet worden bepaald hoeveel gram kruidcakejes zij daadwerkelijk maximaal kunnen eten.

In tabel 3 is voor de geanalyseerde DBPGVP's per allergeen de gemiddelde cumulatieve hoeveelheid gegeten kruidcakejes in gram en de gemiddelde cumulatieve hoeveelheid allergeen eiwit in mg per leeftijdsgroep weergeven. Ook is het minimum en maximum van de hoeveelheid gegeten kruidcakejes en allergeen eiwit vermeld.

De totale gemiddelde cumulatieve gram kruidcakejes uitgedrukt in percentages van de totale cumulatieve gram kruidcakejes bij het voltooien van de test (zie bijlage III) bedraagt respectievelijk: 76,3 % voor amandel, 83,5% voor cashewnoot, 98,3% voor hazelnoot, 93,9% voor pinda en 77,5% voor walnoot.

Om te kijken of de leeftijdscategorie (de onafhankelijke variabele) significant van invloed is op de gemiddelde cumulatieve hoeveelheid gegeten kruidcakejes (de afhankelijke variabele), is een One-way ANOVA uitgevoerd voor de allergenen waarbij er DBPGVP's hebben plaatsgevonden bij verschillende leeftijdscategorieën (zie bijlage IV). Voorafgaand aan het

uitvoeren van deze analyse is met een Levene's toets gekeken of er werd voldaan aan de homogeniteitseis van de variantieanalyse. Dit was het geval bij de allergenen amandel, cashewnoot en pinda. Hazelnoot voldeed echter niet aan de homogeniteitseis, waardoor er Welch toets is uitgevoerd. Uit deze variantieanalyse blijkt dat er bij amandel (P=0,124), cashewnoot (P=0,598), hazelnoot (P=0,563) en pinda (P=0,582) geen significant verschil is in de gemiddelde cumulatieve hoeveelheid gegeten kruidcakejes voor de leeftijdscategorieën 2-3 jaar, 4-8 jaar, 9-13 jaar en 14-18 jaar (zie tabel 3).

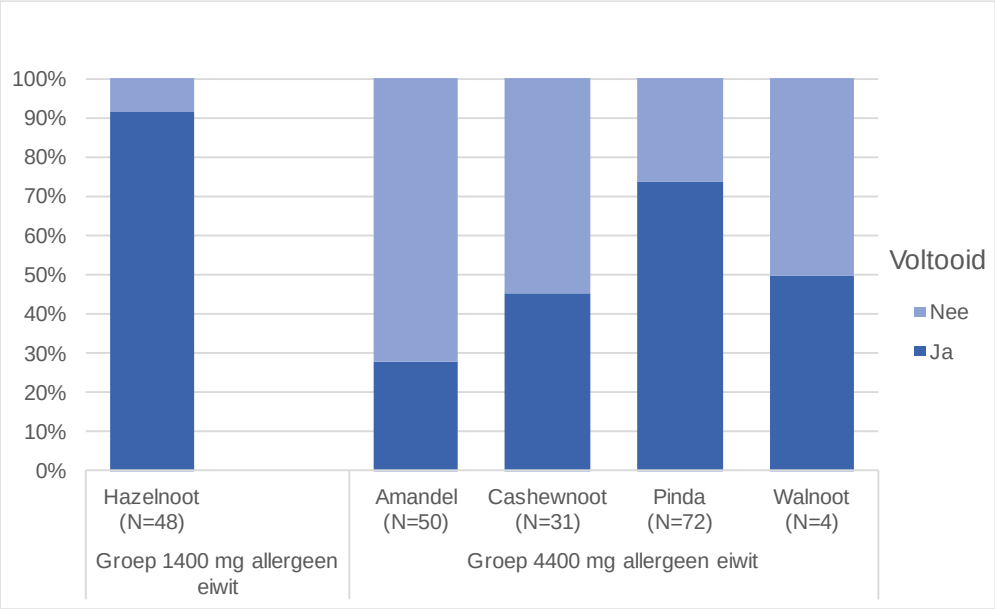
Tabel 3: De gemiddelde, minimale en maximale hoeveelheid gegeten kruidcakejes en allergeen eiwit.

Allergeen	Leeftijdscategorie	Cumulatieve gram kruidcakejes (M [Min-Max])	P- waarde (95% BI)	Cumulatieve mg allergeen eiwit (M [Min-Max])
Amandel (N=50)	2-3 jaar (N=5)	132,10 [42,50 - 205,60]	P=0,124	2847 [920 - 4400]
	4-8 jaar (N=29)	150,14 [58,60 - 205,60]		3236 [1267 - 4400]
	9-13 jaar (N=14)	174,99 [123,80 - 205,60]		3764 [2676 - 4400]
	14-18 jaar (N=2)	187,60 [169,60 - 205,60]		4033 [3666 - 4400]
	Totaal	156,79 [42,50 - 205,60]		3377 [920 - 4400]
Cashewnoot (N=31)	2-3 jaar (N=2)	173,10 [140,60 - 205,60]	P=0,598	3720 [3039 - 4400]
	4-8 jaar (N=15)	169,05 [66,80 -205,60]		3636 [1444 - 4400]
	9-13 jaar (N=11)	166,69 [96,80 - 205, 60]		3583 [2092 - 4400]
	14-18 jaar (N=3)	201,67 [193,80 - 205,60]		4330 [4189 - 4400]
	Totaal	171,63 [66,80 - 205,60]		3690 [1444 - 4400]
Hazelnoot (N=48)	2-3 jaar (N=3)	92 [79 - 98,50]	P=0,563	1320 [1159 - 1400]
	4-8 jaar (N=30)	97,95 [89,50 - 98,50]		1396 [1313 - 1400]
	9-13 jaar (N=15)	95,47 [53 - 98,50]		1359 [780-1400]
	14-18 jaar			
	Totaal	96,80 [53 - 98,50]		1379 [780 - 1400]
Pinda (N=72)	2-3 jaar (N=6)	122,31 [105,32 - 130,30]	P=0,582	4142 [3592 - 4400]
	4-8 jaar (N=37)	121,25 [75,32 - 130,30]		4106 [2569 - 4400]
	9-13 jaar (N=22)	121,81 [62,02 - 130,30]		4120 [2115 - 4400]
	14-18 jaar (N=7)	130,30 [130-30 - 130,30]		4400 [4400 - 4400]
	Totaal	122,39 [62,02 - 130,30]		4142 [2115 - 4400]
Walnoot (N=4)	2-3 jaar		x	
	4-8 jaar			
	9-13 jaar (N=4)	212,94 [130,27 - 274, 61]		3424 [2108 - 4400]
	14-18 jaar			
	Totaal	212,94 [130,27 - 274, 61]		3424 [2108 - 4400]

De gemiddelde cumulatieve mg allergeen eiwit zijn berekend op basis van de individuele cumulatieve hoeveelheden. Hierdoor is de gemiddelde cumulatieve hoeveelheid allergeen eiwit niet te herleiden uit de gemiddelde cumulatieve gram kruidcakejes.

In diagram 1 is het aantal wel en niet voltooide DBPGVP's per allergeen weergegeven. Het aantal voltooide DBPGVP's was het hoogst bij hazelnoot (N=44 [91,7%]) en het laagst bij amandel (N=14 [28%]).

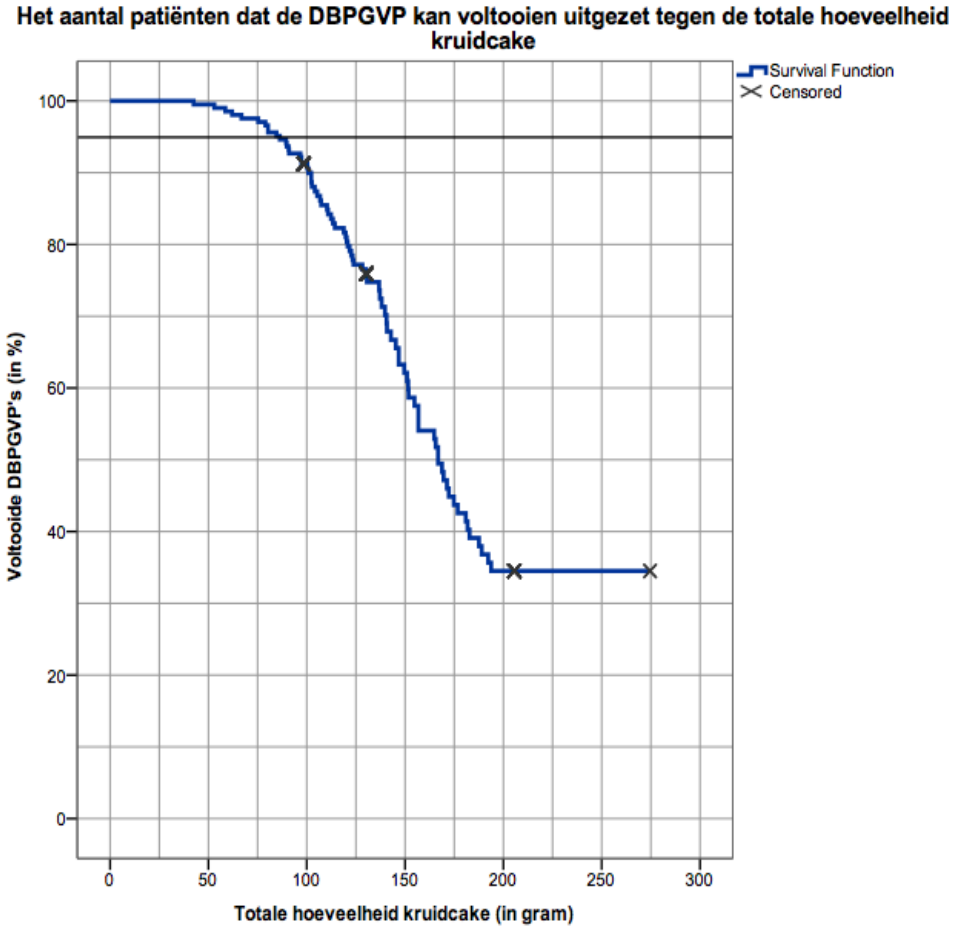
Diagram 1: Het percentage wel en niet voltooide DBPGVP's per allergeen.



Om uiteindelijk uitspraak te kunnen doen over de haalbaarheid van de DBPGVP's met amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot, is er gekeken naar het percentage voltooide DBPGVP's binnen de groep van 1400 mg allergeen eiwit en 4400 mg allergeen eiwit. Het percentage voltooide DBPGVP's binnen deze twee groepen, bedroeg respectievelijk 91,7% en 52,9%. Door middel van een Chi^2-toets is getest of er een statistisch significant verschil is tussen het aantal voltooide DBPGVP's en de groepen allergeen eiwit. De P-waarde is kleiner dan 0,05 (P=0,000). Dit betekent dat er een significant verschil is in het aantal voltooide DBPGVP's tussen de groep van 1400 mg allergeen eiwit en de groep van 4400 mg allergeen eiwit (zie bijlage IV). Opvallend is dat in de groep van 4400 mg allergeen eiwit, pinda het grootste aandeel bijdraagt in het aantal voltooide DBPGVP's (N=53). Een mogelijke verklaring is dat bij pinda een lagere hoeveelheid cumulatieve kruidcakejes gegeten moet worden (130,3 gram), om in totaal 4400 mg allergeen eiwit te eten. Om deze hypothese te toetsen is er allereerst een Fisher's Exact toets uitgevoerd, om te bepalen of er een significant verschil is in aantal voltooide DBPGVP's binnen de groep van 4400 mg allergeen eiwit. Uit deze analyse blijkt dat er een significant verschil is in het aantal voltooide DBPGVP's met amandel, cashewnoot, pinda en walnoot (P= 0,000). Vervolgens is er een tweede Fisher's Exact toets uitgevoerd, waarbij het aantal voltooide DBPGVP's met amandel, cashewnoot en walnoot is gecorrigeerd naar 130,3 gram kruidcakejes (zie bijlage IV). Hieruit blijkt dat na correctie voor de hoeveelheid cumulatieve gegeten kruicakejes, er geen significant verschil is in het aantal voltooide DBPGVP's tussen amandel, cashewnoot, walnoot en pinda (P=0,296).

Als laatst is met een Kaplan-Meier analyse bepaald wat de optimale totale hoeveelheid kruidcakejes is, waarbij 95% van de patiënten de DBPGVP's met amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot kan voltooien en de test voldoet aan de haalbaarheidseis van dit onderzoek. Uit deze analyse blijkt dat bij een totale hoeveelheid van 86,5 gram kruidcakejes 95% van de patiënten de DBPGVP kan voltooien.

Diagram 2: Kaplan-Meier analyse.



De extra lijn op de y-as, weergeeft de 95% voltooide DBPGVP's.

4.3 Veiligheid

Voor de veiligheid van de DBPGVP zijn de 96 positieve en 2 dubieus-positieve DBPGVP's geanalyseerd. Van deze positieve en dubieus-positieve DBPGVP's vonden de meeste reacties plaats op stap 4 t/m 7 (N= 63 [64,3%]) (zie diagram 3). Van de 98 reacties, waren de meeste van de categorie milde reacties (N=74 [75,5%]). In totaal was er 24 keer (24,5%) sprake van een ernstige reactie (inclusief anafylaxie). Als we het percentage anafylaxie van het totale aantal ernstige reactie berekenen is er bij 45,7% van de ernstige reacties sprake van een anafylaxie (N=11). De anafylactische reacties vonden allen plaats op stap 4 t/m 7 en kwamen voor bij DBPGVP's met cashewnoot (N=2), hazelnoot (N=2) en pinda (N=7) (zie diagram 4). Er is een Fisher's Exact toets uitgevoerd om te bepalen of er een significant verschil is in het wel of niet optreden van anafylaxie bij de vijf allergenen. Hieruit blijkt dat er geen significant verschil is (P=1,000) in het optreden van anafylaxie bij amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot (zie bijlage IV).

Diagram 3: De graad van de allergische reacties op de acht stappen van het dosseringsschema.

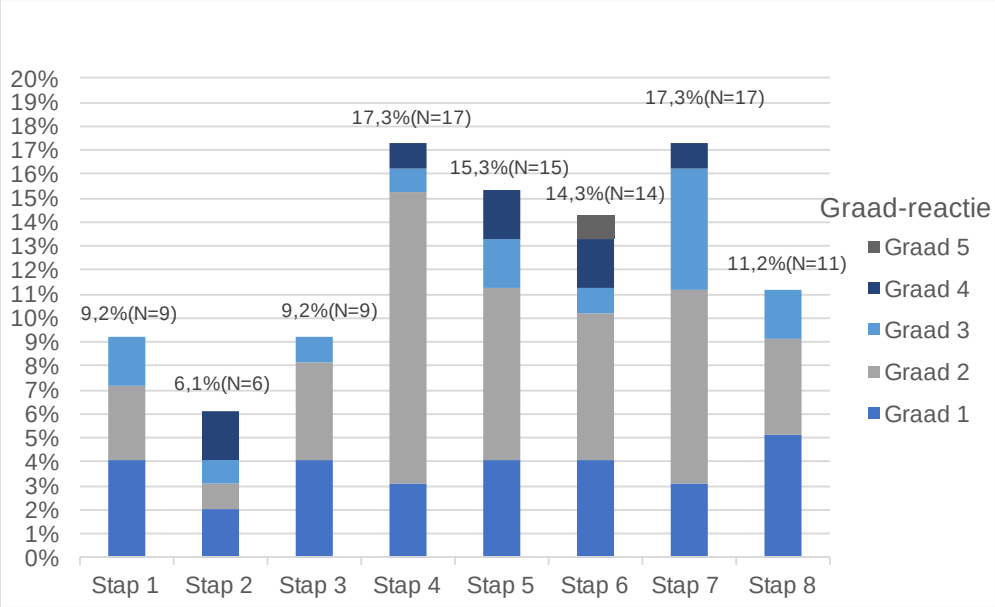
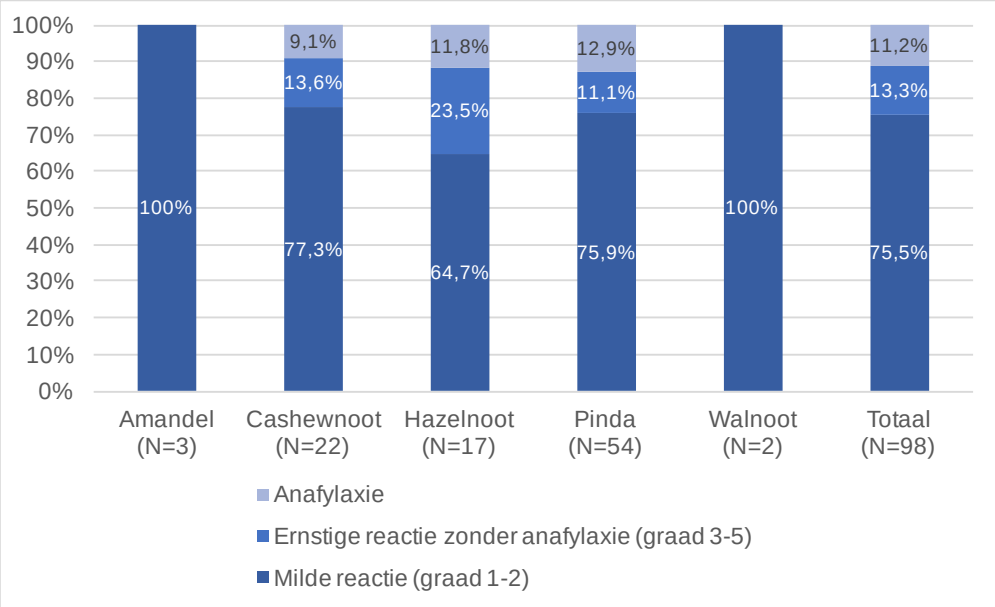


Diagram 4: Het percentage milde reacties, ernstige reacties en anafylaxie per allergeen.



Om de veiligheid van de DBPGVP's met amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot te bepalen is per allergeen bepaald hoeveel reacties er waren op de startdosis van het doseringsschema, waarbij ook het aantal ernstige reacties op de startdosis werd bepaald. In totaal waren er negen (9,2%) reacties op de startdosis. Van de negen DBPGVP's met een reactie op de startdosis, was er bij één sprake van non-compliance. De meeste reacties vonden plaats bij DBPGVP's met hazelnoot (N=3). Het aantal reacties op de startdosis bij de overige allergenen was: amandel (N=1), cashewnoot (N=2), pinda (N=2) en walnoot (N=1). Van alle geanalyseerde positieve en dubieus-positieve DBPGVP's was er bij twee DBPGVP's sprake van een ernstige reactie op de startdosis (2%) (zie tabel 5).

Tabel 5: Het aantal reacties en graad v/d reacties op de startdosis.

Allergeen (N= aantal positieve-/ dubieus DBPGVP's)	**Reactie op stap (N [%])**	**Graad v/d reactie volgens ring et al. (N [%])**
Amandel (N=3)	Stap 1 (1 [33,3%])	Graad 1 (1 [100%])
Cashewnoot (N=22)	Stap 1 (2* [9,1%])	Graad 1 (1* [50%])
		Graad 2 (1 [50%])
Hazelnoot (N=17)	Stap 1 (3 [17,6%])	Graad 1 (1 [33,3%])
		Graad 2 (1 [33,3%])
		Graad 3 (1 [33,3%])
Pinda (N=54)	Stap 1 (2 [3,7%])	Graad 2 (1 [50%])
		Graad 3 (1 [50%])
Walnoot (N=2)	Stap 1 (1 [50%])	Graad 1 (1 [100%])
Totale positieve-/ dubieus postieve DBPGVP's (N=98)		
	Stap 1 (9 [9,2%])	**Graad 1 (4* [44,4%]**
		Graad 2 (3 [33,3%]
		Graad 3 (2 [22,2%]

**Non-compliance na de reactie op stap 1 (N=1).*

Als laatst is met de Fisher's Exact toets bepaald of er een significant verschil is tussen het aantal reacties op de startdosis en de allergenen. Uit deze test blijkt dat er een significant verschil is tussen het aantal reacties op de startdosis en de DBPGVP's met amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot (P=0,031) (zie bijlage IV). Omdat er sprake is van een significant verschil, is er een logisitische regressie uitgevoerd om te bepalen of de afhankelijke dichotome variabele: wel/ geen reactie op de startdosis voorspeld kan worden door de onafhakelijke categorische variabele: het allergeen. Hierbij is het allergeen hazelnoot als referentiecategorie gebruikt, omdat hierbij de meeste reacties op de startdosis zijn. Uit deze analyse blijkt dat er significant meer reacties zijn op de startdosis bij DBPGVP's met hazelnoot (B=1,540; P=0,015) en er bij pinda een trend naar statistisch signifant meer reacties zijn (B=1,718; P=0,074) ten opzichte van amandel, cashewnoot en walnoot (zie bijlage IV).

5 Conclusie

Het doel van dit onderzoek was om te bepalen of met de huidige dosering van het testmateriaal gebruikt in het Reinier de Graaf ziekenhuis bij DBPGVP's met amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot een betrouwbare, haalbare en veilige procedure wordt gerealiseerd. Daarom werd in dit onderzoek antwoord gegeven op de volgende hoofdvraag: *In hoeverre dient de dosering van het testmateriaal gebruikt bij dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatietesten met amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot voor kinderen van 2-18 jaar te worden aangepast om een betrouwbare, haalbare en veilige procedure te realiseren?*

De hoofdvraag is beantwoord door een kwantitatief onderzoek: een retrospectieve studie bestaande uit een database-analyse van 212 patiëntdossiers waarbij in de periode van 1 september 2015 tot 6 februari 2017 DBPGVP's met amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot zijn uitgevoerd.

De eerste deelvraag omvat de betrouwbaarheid van de DBPGVP. Uit de resultaten blijkt allereerst dat het merendeel van de patiënten na een negatieve diagnose het allergeen in de thuissituatie introduceert. Hiermee is de compliance van thuisintroductie na een negatieve diagnose hoog. Indien het allergeen niet in de thuissituatie werd geïntroduceerd was de belangrijkste reden van het niet introduceren: dat het kind (producten met) het allergeen niet lekker vindt. Van de patiënten die het allergeen thuis hadden geïntroduceerd, was bij geen enkele patiënt sprake van een reactie in de thuissituatie ten gevolge van deze introductie (100%). Kijkend naar de betrouwbaarheid van de test kunnen we dus stellen dat met de huidige dosering aan allergeen eiwit geen fout-negatieve uitkomsten voorkomen.

De tweede deelvraag omvat de haalbaarheid van de DBPGVP. Het allergeen waarbij gemiddeld cumulatief de meeste kruidcakejes wordt gegeten is bij hazelnoot. Opvallend is dat kinderen in de hogere leeftijdscategorieën gemiddeld niet-significant meer kruidcakejes eten dan kinderen in de lagere leeftijdscategorieën. Hierdoor is het verschil in de gemiddelde hoeveelheid gegeten kruidcakejes tussen de allergenen niet te verklaren door het feit dat er meer of minder kinderen van een bepaalde leeftijdscategorie deelnamen aan de DBPGVP's met de andere allergenen. Daarentegen is de per allergeen bepaalde cumulatieve hoeveelheid gram kruidcakejes die gegeten moet worden om cumulatief 1400 mg of 4400 mg allergeen eiwit te eten, wel bepalend voor het wel of niet kunnen voltooien van de gehele DBPGVP. Zo is er een significant verschil is in het aantal voltooide DBPGVP's tussen de groep van 1400 mg en 4400 mg allergeen eiwit. Kijkend naar het aantal voltooide DBPGVP's binnen de groep van 4400 mg allergeen, is er geen significant verschil in het aantal voltooide DBPGVP's indien er gecorrigeerd wordt voor de cumulatieve hoeveelheid kruidcakejes. Ook dit bevestigd dat enkel het aantal gram kruidcakejes bepalend is voor het wel of niet kunnen voltooien van de DBPGVP. Hieruit kunnen we tevens opmaken dat het soort allergeen niet bepalend is voor het wel of niet kunnen voltooien van de test en er dus geen psychologische oorzaak aan ten grondslag ligt. Zowel binnen de groep van 1400 mg allergeen eiwit als binnen de groep van 4400 mg allergeen eiwit was het percentage niet voltooide DBPGVP's >5%, namelijk 8,3% en 47,1%. Dit grote verschil in het percentage niet voltooide DBPGVP's tussen de twee groepen is dus te verklaren door het feit dat er minder kruidcakejes hoeven te worden gegeten indien de gehele test cumulatief 1400 mg allergeen eiwit bevat. Uit de Kaplan-Meier analyse blijkt dat een totale hoeveelheid van 86,5 gram kruidcakejes optimaal is, waarbij de DBPGVP's met amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot voldoen aan de gestelde haalbaarheidseis.

De laatste deelvraag betreft de veiligheid van de DBPGVP's met amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot. Het merendeel van de allergische reacties vindt plaats in het midden van het doseringsschema, namelijk op stap 4 t/m 7, waarvan veruit de meeste reacties milde reacties zijn (75,5%). Echter, van het totale aantal ernstige reactie (N= 24) is in bijna de helft van de gevallen (N= 11) sprake een anafylactische reactie, waarbij er geen significant verschil is in het optreden van anafylaxie bij DBPGVP's met amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot. In <5% (2%) van de gevallen treedt er een ernstige allergische reactie op, op de startdosis van de DBPGVP, waarbij er significant meer reacties optreden op de startdosis bij DBPGVP's met hazelnoot ten opzichte van DBPGVP's met amandel, cashewnoot en walnoot.

In antwoord op de hoofdvraag: De huidige dosering van het testmateriaal dat wordt gebruikt bij dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocaties met amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot voor kinderen van 2-18 jaar realiseert een betrouwbare en veilige, maar geen haalbare procedure.

6 Discussie

6.1 De onderzoeksmethodologie

In dit onderzoek is een retrospectieve-database analyse uitgevoerd, waarbij gegevens zijn verzameld van 212 patiënten die DBPGVP's met amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot hebben ondergaan in het Reinier de Graaf ziekenhuis. Een retrospectieve studie heeft als limiterende factor dat er gegevens vanuit het verleden worden opgeroepen, waardoor er een kans is op recall-bias (9). In dit onderzoek zijn echter gegevens van de DBPGVP's en patiënten op de testdag zelf in het patiëntdossier HiX gerapporteerd, waardoor de limiterende factor van een retrospectieve studie niet van toepassing is op dit onderzoek. Wel waren er door het retrospectieve onderzoeksdesign ontbrekende gegevens betreffende de thuisintroductie van het allergeen. Zo was er bij 28 patiënten (24,1%) niet bekend of het allergeen in de thuissituatie was geïntroduceerd en was bij 4 van de 10 patiënten (40%) die het allergeen niet thuis hadden geïntroduceerd, niet bekend waarom het allergeen niet was geïntroduceerd. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat het nabellen van de patiënten onderdeel is van de behandelprocedure, maar geen onderdeel uitmaakte van deze studie. Indien wel vooraf bekend zou zijn dat de gegevens gebruikt gingen worden in deze studie, kon er voorafgaand een vragenlijst worden opgesteld, die tijdens het telefonisch spreekuur zou worden afgenomen, zodat alle benodigde gegevens werden verzameld. Tevens konden de patiënten die nu via het telefonisch consult niet werden bereikt, nog via een andere weg (via een brief of e-mail) worden benaderd om de ontbrekende gegevens te achterhalen.

De data is door één onderzoeker verzameld, waardoor er een grotere kans is op toevallige fouten dan wanneer een collega-onderzoeker de verkregen resultaten controleert. Dit beïnvloedt mogelijk de betrouwbaarheid van het onderzoek. Daarentegen is hier voorafgaand aan het onderzoek rekening mee gehouden, door de verzamelde gegevens na verzameling nogmaals te controleren.

Door de vooraf gestelde inclusiecriteria werd de externe validiteit van het onderzoek verhoogd. Hierdoor gingen er wel gegevens verloren van de geëxcludeerde DBPGVP's, waaronder één inconclusieve DBPGVP met een dubieuze reactie in de thuissituatie en één DBPGVP waarbij er op stap 8 anafylaxie optrad.

De patiënten in dit onderzoek waren allen tussen de 2-18 jaar oud. Deze leeftijdscategorie komt overeen met twee meta-analyses/ systematische reviews betreffende de prevalentie en epidemiologie van de meest voorkomende voedselallergieën in Europa. Hierdoor is de populatievaliditeit van dit onderzoek hoog, daar de steekproef een goede afspiegeling vormt van de gehele populatie patiënten met pinda en boomnoten allergieën (30,31). Tevens zorgt de relatief grote omvang van de steekproef (N=212) voor meer betrouwbare resultaten. Dit onderzoek heeft enkel in één allergie-expertisecentra plaatsgevonden, namelijk: het DAC. Hoewel er nog geen gestandaardiseerde provocatieprotocollen zijn, worden binnen de andere allergie-expertisecentra vergelijkbare methoden voor het uitvoeren van DBPGVP's gebruikt (3). Hierdoor zijn de resultaten uit dit onderzoek ook bruikbaar voor de overige allergie-expertise centra in Nederland.

6.2 De resultaten uit het praktijkonderzoek

Uit dit onderzoek blijkt dat met het huidige doseringsschema geen fout-negatieve uitkomsten voorkomen bij DBPGVP's met amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot. In het onderzoek van Niggemann et al., werd 24 uur na een negatieve voedselprovocatie (dag twee) met het doseringsschema volgens de richtlijn van het PRACTALL-consensus report 2012, waarbij dus cumulatief 4400 mg allergeen eiwit wordt gegeten, op deze tweede dag nogmaals de cumulatieve dosis aan allergeen eiwit toegediend. Dit om te bepalen hoeveel kinderen pas positief zijn op dag twee, oftewel hoeveel procent van de voedselprovocaties met het gebruikte doseringsschema fout-negatief zouden zijn indien deze tweede dag niet

zou hebben plaatsgevonden. Hoewel in de studie van Niggemann et al. werd gevonden dat 13% van voedselprovocaties met een vergelijkbaar doseringsschema fout-negatief is, zijn er een aantal factoren verschillend, die mogelijk verklarend kunnen zijn voor het verschil in het aantal fout-negatieve uitkomsten van dit onderzoek en de studie van Niggemann et al. Zo was merendeel van de provocaties (69%) in de studie van Niggemann et al. een open voedselprovocatie en werden naast provocaties met pinda en hazelnoot, ook provocaties met koemelk, kippenei, soja en tarwe uitgevoerd (38). Een ander belangrijk verschil is dat in dit onderzoek de precieze hoeveelheid allergeen eiwit gegeten bij thuisintroductie niet bekend is. Zo is het mogelijk dat de patiënten in dit onderzoek een relatief kleine dosering aan allergeen eiwit thuis hebben geïntroduceerd die lager ligt dan de tolerantiegrens van de patiënt, waardoor er geen reacties zijn opgetreden. In de studie van Sicherer et al. werd gevonden dat 4% van de DBPGVP's met koemelk, kippenei, pinda, soja, tarwe en vis fout-negatief zijn als er op de volgende dag geen OVP plaatsvindt. Tevens was de cumulatieve dosis allergeen eiwit, die gebruikt werd tijdens de DBPGVP in de studie van Sicherer et al. lager dan in de studie van Niggeman et al., namelijk 3500 mg allergeen eiwit (20,39). Het grote verschil in het aantal fout negatieve uitkomsten tussen de twee studies en dit onderzoek, laat zien dat er meer onderzoek nodig is naar de betrouwbaarheid van het aanbevolen doseringsschema vanuit het PRACTALL consensus report 2012 voor meerdere allergenen.

Voorafgaand aan dit onderzoek werd vanuit de praktijk verwacht dat de DBPGVP's met amandel, cashewnoot en walnoot, waarbij een grote hoeveelheid kruidcakejes gegeten moet worden om cumulatief 4400 mg allergeen eiwit te eten, niet haalbaar zijn voor kinderen van 2-18 jaar. De resultaten bevestigen de verwachting. Echter, laten de resultaten ook zien dat de DBPGVP's met hazelnoot en pinda ook niet voldoen aan de haalbaarheidseis dat <5% van de patiënten de DBPGVP niet kan voltooien. Het is lastig om de totale hoeveelheid van het testmateriaal zodanig te verkleinen, dat minimaal 95% van de patiënten de test wel kan voltooien en er eenzelfde cumulatieve hoeveelheid allergeen eiwit kan worden gegeven. Indien namelijk het volume van het testmateriaal wordt verkleind terwijl er eenzelfde hoeveelheid allergeen eiwit in is verwerkt, is de kans groter dat het allergeen door de patiënt wordt herkend (21,24). Momenteel wordt er gestreefd naar een einddosis van 3000 mg allergeen eiwit (cumulatief 4400 mg allergeen eiwit), daar dit overeenkomt met een leeftijdsadequate portie en dit de kans op een fout-negatieve uitkomst verkleind (3,20,40). Een leeftijdsadequate portie op basis van de aanbevelingen van de gezondheidsraad, komt overeen met 15 gram ongezouten noten (41). Aangezien uit dit onderzoek blijkt dat ook bij DBPGVP's met hazelnoot, waarbij de einddosis 2/3 deel van een leeftijdsadequate portie bedraagt geen fout-negatieve uitkomsten voorkomen, kan men zich afvragen of het nastreven van een leeftijdsadequate portie wel noodzakelijk is. Indien verder onderzoek zal uitwijzen dat een einddosis van 1000 mg allergeen eiwit bij de andere allergenen ook afdoende is om een fout-negatieve uitkomst te voorkomen, heeft dit ook een positieve uitwerking op de haalbaarheid van de test, daar de patiënten dan een kleinere cumulatieve hoeveelheid kruidcakejes hoeven te eten.

Ook was de verwachting dat in totaal <5% van de patiënten een reactie heeft op een startdosis van 1 mg allergeen eiwit. Zo is de startdosis van het geadviseerde doseringsschema in het PRACTALL consensus report 2012 zelfs hoger, namelijk 3 mg allergeen eiwit. De resultaten uit dit onderzoek verwerpen daarentegen deze verwachting, daar 9,2% van de patiënten reageert op de huidige startdosis van 1 mg. In de studie van Blom et al. werd op basis van 340 DBPGVP's bij kinderen van 2-18 jaar voor cashewnoot, hazelnoot, kippenei, koemelk en pinda berekend wat de laagste dosis is waarop 5% van de patiënten nog ernstige reacties en zowel milde als ernstige reacties kunnen vertonen. De studie van Blom et al. bevestigd de resultaten uit dit onderzoek, daar de laagste dosis waarop er een kans is dat 5% van de patiënten een reactie vertoond (milde en ernstige reacties) bij cashewnoot, hazelnoot en pinda < 1 mg allergeen eiwit (42). Als we kijken naar de resultaten uit dit onderzoek is het percentage patiënten die een ernstige reactie vertoond

op de startdosis van 1 mg, lager dan 5%, namelijk 2% en is er in geen van de gevallen sprake van anafylaxie. Echter, indien de aanbevolen startdosis van 3 mg allergeen eiwit vanuit het PRACTALL consensus report zou worden gehandhaafd, blijkt uit de resultaten van dit onderzoek dat in 5,1% van de gevallen een ernstige allergisch reactie op de startdosis optreedt. Hoe kleiner het percentage patiënten is dat op de startdosis een ernstige reactie vertoond, des te kleiner is de kans op anafylaxie op deze stap. Omdat het percentage patiënten dat een ernstige reactie heeft op een startdosis van 3 mg allergeen eiwit, net iets meer is dan 5% (5,1%), kunnen we stellen dat de startdosis van 1 mg allergeen eiwit wel noodzakelijk is om een veilige test te realiseren.

7 Aanbevelingen

Dit onderzoek draagt bij aan de ontwikkeling van evidence-based richtlijnen voor het uitvoeren van DBPGVP's. Vervolgonderzoek, waarbij een multicenter studie design van de Nederlandse allergie-expertise centra wordt gebruikt, die de resultaten van dit onderzoek bevestigen, maakt de ontwikkeling van een Europese en Internationale gestandaardiseerde provocatie procedure mede mogelijk.

Omdat in dit onderzoek door het retrospectieve studie design, gegevens ontbraken betreffende de thuisintroductie, wordt geadviseerd dit in een nader onderzoek, waarbij een prospectief design wordt gebruikt, verder te onderzoeken. Aanbevolen wordt om voorafgaand aan deze studie een vragenlijst op te stellen waarin vragen zijn opgenomen over: het wel/niet slagen van thuisintroducties en welke factoren hierin bijdrage, het wel/ niet gebruik maken van een introductieschema, de periode van thuisintroductie, met welk voedingsmiddel en in welke hoeveelheden het allergeen thuis is geïntroduceerd. Tevens loont het de moeite om te onderzoeken in hoeverre een introductieschema kan bijdragen aan een succesvolle thuisintroductie, daar momenteel allergie-expertise centra introductieschema's meegeven aan patiënten, ter ondersteuning voor het introduceren van het allergeen in de thuissituatie; verwacht wordt dat hiermee het percentage patiënten dat het allergeen thuis blijvend succesvol introduceert wordt verhoogd (3). Daarnaast is het ook zeer interessant om in een vervolgonderzoek onderzoek te doen naar de mogelijke rol van de diëtist bij de thuisintroductie van het allergeen en wat het effect is van deze begeleiding op de thuisintroductie.

Op basis van de resultaten uit dit onderzoek kan worden gesteld dat er voornamelijk ruimte is voor verbetering van de haalbaarheid van de huidige DBPGVP's met amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot. Om de 95% haalbaarheidseis na te streven, zou idealiter receptuur ontwikkeld moeten worden waarbij patiënten in totaal maximaal 86,5 gram kruidcakejes hoeven te eten. Kijkend naar de huidige gevalideerde receptuur is de totale hoeveelheid kruidcakejes bij pinda het laagst, daar gebruik is gemaakt van pindameel met een laag vet en hoog eiwitgehalte. Het hogere gehalte aan pinda-eiwit in deze receptuur zorgt ervoor dat bij een kleinere hoeveelheid kruidcakejes evenveel allergeen eiwit (4400 mg) tijdens de gehele DBPGVP wordt gegeten als bij amandel, cashewnoot en walnoot. Geadviseerd wordt om de hoeveelheid kruidcakejes bij de DBPGVP's met amandel, cashewnoot en walnoot ook te reduceren door net al bij pinda notenmeel te gebruiken met een lager vet en hoger eiwitgehalte. Momenteel is er op de markt weinig aanbod van notenmeel met een laag vetgehalte, maar heeft het bedrijf SUKRIN Benelux BV. naast pindameel, sesammeel en amandelmeel in het assortiment die 46 en 40 gram eiwit per 100 gram product bevatten. Indien in de toekomst gebruikt gaat worden van de meelsoorten van SUKRIN Benelux BV., zou de totale hoeveelheid kruidcakejes bij de DBPGVP met amandel naar 109 gram gereduceerd kunnen worden. Uit de Kaplan-Meier analyse kunnen we aflezen dat in dat geval de DBPGVP's met amandel, door 85% van de patiënten wordt voltooid.

Literatuurlijst

1. Gerth van Wijck R, van Cauwenberge PB, Johansson SGO. Herziene terminologie voor allergie en verwante aandoeningen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. [Online] 2002; 146(48): 2289-2293. Beschikbaar via: https://www.ntvg.nl/artikelen/herziene-terminologie-voor-allergie-en-verwante-aandoeningen/artikelinfo [Geraadpleegd op 18 februari 2017].
2. Johansson SGO, Hourihane JO, Bousquet J, Bruijnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, et al. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy*. [Online] 2001; 56(9): 813-824. Beschikbaar via: http://www.eaaci.org/attachments/900_Nomenclature.pdf [Geraadpleegd op 3 februari 2017].
3. Nederlandse Vereniging voor Allergologie (NVvA). (ed.) *Richtlijn Voedselprovocatie.* Nederlandse Vereniging voor Allergologie (NVvA); 2015.
4. Martini H, Bartholomew F. Glossarium. In: German K, Berriman L. (eds.) *Anotomie en fysiologie een inleiding*. Vijfde editie. Amsterdam: Pearson Benelux; 2012. p. G1-G24.
5. NHG-Nederlands Huisartsen Genootschap. *NHG-standaard Eczeem.* [Online] Beschikbaar via: https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-eczeem#note-2 [Geraadpleegd op 11 mei 2017].
6. Van Hattem-Heutink BAJ. Voeding en de huid. In: Bohn Stafleu van Loghum. (ed.) *Informatorium voor Voeding en Diëtetiek- Voedingsleer.* [Online] Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2013. p. 1441-1462. Beschikbaar via: http://easy.squareis.com/http/link.springer.com/book/10.1007/978-90-368-0510-0? x=1737 [Geraadpleegd op 24 mei 2017].
7. Jansen APH. Allergie. In: Bohn Stafleu van Loghum. (ed.) *Informatorium voor voeding en diëtetiek- Dieetleer.* [Online] Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2012. p.697-718. Beschikbaar via: http://link.springer.com.ezproxy.hhs.nl/book/10.1007/978-90-368-0508-7 [Geraadpleegd op 20 november 2016].
8. Geelen A, Geleijnse J.M, van 't Veer P. Voeding en epidemiologie. In: Bohn Stafleu van Loghum. *Informatorium voor voeding en diëtetiek- Voedingsleer*. [Online] Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2013. p. 1345-1382. Beschikbaar via: http://easy.squareis.com/http/link.springer.com/book/10.1007/978-90-368-0510-0? x=1737 [Geraadpleegd op 24 mei 2017].
9. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. (ed.) *Evidence-based Richtlijnontwikkeling Handleiding voor werkgroepleden*. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO; 2007.
10. NHG-Nederlands Huisartsen Genootschap. *NHG-Standaard Allergische en niet-allergische rhinitis*. [Online] Beschikbaar via: https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-allergische-en-niet-allergische-rhinitis [Geraadpleegd op 21 mei 2017].
11. De Roos NM. Evidence-based diëtetiek. In: Bohn Stafleu van Loghum.(ed.) *Informatorium voor Voeding en Diëtetiek-Voedingsleer.* [Online] Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2013. p. 1298-1315. Beschikbaar via: http://easy.squareis.com/http/link.springer.com/book/10.1007/978-90-368-0510-0? x=1737 [Geraadpleegd op 24 mei 2017].
12. NHG-Nederlands Huisartsen Genootschap. *NHG-Standaard Urticaria*. [Online] Beschikbaar via: http://download.nhg.org/FTP_NHG/standaarden/FTR/Urticaria_text.html [Geraadpleegd op 11 mei 2017].
13. Wageningen University & Research (WUR). *Toename in aantal.* [Online] Beschikbaar via: http://www.wur.nl/nl/Onderzoek-

Resultaten/Projecten/Allergieconsortium/Allergie/Toename-in-aantal.htm [Geraadpleegd op 20 november 2016].

14. Valenta R, Hochwallner H, Linhart B, Pahr S. Food Allergies: The Basics. Gastroenterology. [Online] 2015; 148(6): 1120-1131.e4. Beschikbaar via: doi:10.1053/j.gastro.2015.02.006. [Geraadpleegd op 18 februari 2017].
15. Longo G, Berti I, Burks AW, Krauss B, Barbi E. IgE-mediated food allergy in children. *The Lancet*. [Online] 2013; 9905(382): 1656–1664.] Beschikbaar via: doi:10.1016/S0140-6736(13)60309-8 [Geraadpleegd op 27 februari 2017].
16. Sicherer SH, Sampson HA. 9. Food allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. [Online] 2006; 117(2): 470-475. Beschikbaar via: doi:10.1016/j.jaci.2005.05.048 [Geraadpleegd op 3 februari 2017].
17. Van Maaren MS, Dubois AEJ. Dutch guideline on food allergy. *The Netherlands Journal of Medicine*. [Online] 2016; 74(9): 376-382. Beschikbaar via: https://www.njmonline.nl/njm/getarticle.php?v=74&i=9&p=376 [Geraadpleegd op 16 januari 2017].
18. 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. *The New England Journal of Medicine*. [Online] 2015; 372(9): 803-813. Beschikbaar via: doi:10.1056/NEJMoa1414850 [Geraadpleegd op 12 februari 2017].
19. Venter C, Groetch M. LEAPing ahead with early allergen consumption. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. [Online] 2016; 138(4): 1119–1121. Beschikbaar via: doi:10.1016/j.jaci.2016.08.001 [Geraadpleegd op 12 februari 2017].
20. Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW, et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled oral food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology-European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. [Online] 2012; 130(6): 1260-1274. Beschikbaar via: doi:10.1016/j.jaci.2012.10.017. [Geraadpleegd op 20 november 2016].
21. Vlieg-Boerstra BJ, Herpertz I, Pasker L, van der Heide S, Kukler J, Jansink C, et al. Validation of novel recipes for double-blind, placebo- controlled food challenges in children and adults. *Allergy*. [Online] 2011; 66(7): 948–954. Beschikbaar via: doi:10.1111/j.1398-9995.2010.02539.x [Geraadpleegd op 18 januari 2017].
22. Nowak-Węgrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber SS, et al. Work Group report: Oral food challenge testing. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. [Online] 2009; 123(6): 365-383. Beschikbaar via: doi:10.1016/j.jaci.2009.03.042 [Geraadpleegd op 16 januari 2017].
23. Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods – position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy*. [Online] 2004; 59(7): 690-697. Beschikbaar via: doi:10.1111/j.1398-9995.2004.00466.x. [Geraadpleegd op 18 januari 2017].
24. Vlieg-Boerstra BJ, Bijleveld CM, van der Heide S, Beusekamp BJ, Wolt-Plompen SA, Kukler J, et al. Development and validation of challenge materials for double-blind, placebo-controlled food challenges in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. [Online] 2004; 113(2): 341-346. Beschikbaar via: doi:10.1016/j.jaci.2003.10.039 [Geraadpleegd op 18 januari 2017].
25. Van Veen L, Arends N. Hoofdstuk 15: Anafylaxie. In: Dubious E, Duijvestijn Y, Gorissen M, de Groot H , Hendriks T, Theeuwsen B. (eds.) *Werkboek kinderallergologie.* Amsterdam: VU Boekhandel/Uitgeverij bv; 2014. p. 127-136.
26. Gerth van Wijck R, Savelkoul H, den Hartog G, Timmermans F. Wat gebeurt er bij een allergie? In: Derksen JWM, Gerth van Wijck R, Smithuis LOM. (eds.) *Het allergieboek.* [Online] Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2010. p. 81-103. Beschikbaar via:

http://easy.squareis.com/http/link.springer.com/book/10.1007/978-90-313-7753-4? x=1737 [Geraadpleegd op 16 maart 2017].

27. Crespo JF, James JM, Fernandez-Rodriguez C, Rodriguez J. Food allergy: nuts and tree nuts. *British Journal of Nutrition*. [Online] 2006; 96(2): S95–S102. Beschikbaar via: doi:10.1017/BJN20061869 [Geraadpleegd op 18 februari 2017].
28. Mills EN, Mackie ER, Burney P, Beyer K, Frewer L, Madsen C, et al. The prevalence, cost and basis of food allergy across Europe. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. [Online] 2007; 62(7): 717–722. Beschikbaar via: doi:10.1111/j.1398-9995.2007.01425.x [Geraadpleegd op 2 maart 2017].
29. Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: A meta-analysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. [Online] 2007; 120(13): 638-646. Beschikbaar via: doi:10.1016/j.jaci.2007.05.026 [Geraadpleegd op 2 maart 2017].
30. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Roberts G, Muraro A, Sheikh A, et al. Prevalence of common food allergies in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy*. [Online] 2014; 69(8): 992-1007. Beschikbaar via: doi:10.1111/all.12423 [Geraadpleegd op 5 maart 2017].
31. Nwaru BI, Hickstein L, Panesar SS, Muraro A, Werfel T, Cardona V, et al. The epidemiology of food allergy in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Allergy.* [Online] 2014; 69(1): 62-75. Beschikbaar via: doi:10.1111/all.12305 [Geraadpleegd op 5 maart 2017].
32. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. [Online] 2014; 133(2): 291-307. Beschikbaar via: doi:10.1016/j.jaci.2013.11.020 [Geraadpleegd op 5 maart 2017].
33. Platts-Mills TA. The allergy epidemics: 1870-2010. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2015; 136(1): 3-13. Beschikbaar via: doi:10.1016/j.jaci.2015.03.048 [Geraadpleegd op 5 maart 2017].
34. Grundy J, Matthews S, Bateman B, Dean T, Arshad SH. Rising prevalence of allergy to peanut in children: Data from 2 sequential cohorts. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2002; 110(5): 784-789. Beschikbaar via: doi:10.1067/mai.2002.128802 [Geraadpleegd op 5 maart 2017].
35. Sicherer SH, Muñoz-Furlong A, Godbold JH, Sampson HA. US prevalence of self-reported peanut, tree nut, and sesame allergy: 11-year follow-up. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. [Online] 2010; 125(6): 1322-1326. Beschikbaar via: doi:10.1016/j.jaci.2010.03.029 [Geraadpleegd op 5 maart 2017].
36. McWilliam V, Koplin J, Lodge C, Tang M, Dharmage S, Allen K. The Prevalence of Tree Nut Allergy: A Systematic Review. *Current Allergy and Asthma Reports*. [Online] 2015; 15(9): 54. Beschikbaar via: doi:10.1007/s11882-015-0555-8 [Geraadpleegd op 5 maart 2017].
37. Roduit C, Frei R, von Mutius E, Lauener R. 4.The Hygiene Hypothesis. In: Esser C.(ed.) *Environmental Influences on the Immune System*. [Online] Düsseldorf: Springer Vienna; 2016. p. 77-96. Beschikbaar via: http://easy.squareis.com/http/link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-7091-1890-0_4? x=1484 [Geraadpleegd op 8 maart 2017].
38. Niggemann B, Lange L, Finger A, Ziegert M, Müller V, Beyer K. Accurate oral food challenge requires a cumulative dose on a subsequent day. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. [Online] 2012 juli; 130(1): 261-263. Beschikbaar via: doi:10.1016/j.jaci.2012.03.021 [Geraadpleegd op 14 mei 2017].
39. Sicherer SH, Morrow EH, Sampson HA. Dose-response in double-blind, placebo-controlled oral food challenges in children with atopic dermatitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. [Online] 2000; 105(3): 582-586. Beschikbaar via: doi:10.1067/mai.2000.104941 [Geraadpleegd op 17 mei 2017].

40. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. *Allergy.* [Online] 2014; 69(8): 1008-1025. Beschikbaar via: doi:10.1111/all.12429 [Geraadpleegd op 17 mei 2017].
41. Gezondheidsraad.(ed.) *Richtlijnen goede voeding 2015*. Gezondheidsraad. Rapport nummer: 24, 2015.
42. Blom WM, Vlieg-Boerstra BJ, Kruizinga AG, van der Heide S, Houben GF, Dubois AE. Threshold dose distributions for 5 major allergenic foods in children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology.* [Online] 2013; 131(1): 172-179. Beschikbaar via: doi:10.1016/j.jaci.2012.10.034 [Geraadpleegd op 17 mei 2017].

Bijlagen

Bijlage I: Classificeringssysteem naar de ernst van de allergische reactie (25: p.131).

Tabel 15-4. Classificatie van de ernst van de anafylaxie[1]

ORGAANSYSTEEM	KLASSE 1	KLASSE 2	KLASSE 3	KLASSE 4	KLASSE 5
Huid en slijmvliezen	Lokale jeuk Enkele urticaria Vluchtig erytheem Mild angio-oedeem	Gegeneraliseerde urticaria of angio-oedeem	-	-	-
Maag-darmstelsel	Orale jeuk Buikpijn	Misselijkheid Eenmaal braken	Idem, plus herhaald braken	**Idem, plus diarree**	**Idem, plus incontinentie**
Luchtwegen	-	Niezen Milde rinitis	*Forse rino-conjunctivitis* *Gevoel van zwelling in de keel*	**Slikklachten** **Stemverandering** **Heesheid/stridor** **Hoesten/piepen**	**Status asthmaticus**
Hart-vaatstelsel	-	-	*Tachycardie*	**Milde hypotensie** **Ritmestoornis**	**Bradycardie** **Hypotensie** **Shock**
Zenuwstelsel	-	Veranderde activiteit	*Idem, plus angst*	**Licht gevoel in het hoofd, angst**	**Bewustzijns-verlies**

[1]: Niet alle symptomen hoeven tegelijk aanwezig te zijn. Het symptoom (de klasse) van de meest aangedane tractus bepaalt de ernst van de reactie. *Cursief*: overweeg epinefrinetoediening; **vet**: absolute indicatie voor de toediening van epinefrine.

Bijlage II: Criteria voor de diagnose anafylaxie (25: p.127).

Tabel 15-1. Criteria voor de diagnose anafylaxie

Acuut ontstaan van symptomen van huid of mucosa
In combinatie met respiratoire of circulatoire symptomen
of
Twee of meer van de volgende symptomen na blootstelling aan een verdacht allergeen
Symptomen van huid of mucosa
Respiratoire symptomen
Circulatoire symptomen
Persisterende gastro-intestinale symptomen
of
Bloeddrukdaling na blootstelling aan een voor de patiënt bekend allergeen
Kinderen: voor de leeftijd te lage systolische bloeddruk of meer dan 30% daling
Volwassenen: systolische bloeddruk < 90 mm Hg of meer dan 30% daling

Bijlage III: Doseringsschema's van het Reinier de Graaf ziekenhuis voor DBPGVP's met amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot.

Doseerschema- amandel:

Stap 1. 0.1 gram kruidcakejes = 0.005 gram amandel = 1 milligram allergeen eiwit (1/300 noot)
Stap 2. 0.2 gram kruidcakejes = 0.014 gram amandel = 3 milligram allergeen eiwit (1/100 noot)
Stap 3. 0.5 gram kruidcakejes = 0.04 gram amandel = 10 milligram allergeen eiwit (1/30 noot)
Stap 4. 1.4 gram kruidcakejes = 0.142 gram amandel = 30 milligram allergeen eiwit (1/10 noot)
Stap 5. 4.6 gram kruidcakejes = 0.471 gram amandel = 100 milligram allergeen eiwit (1/3 noot)
Stap 6. 13.8 gram kruidcakejes = 1.408 gram amandel = 300 milligram allergeen eiwit (1.2 noten)
Stap 7. 46.2 gram kruidcakejes = 4.710 gram amandel = 1000 milligram allergeen eiwit (4 noten)
Stap 8. 138.8 gram kruidcakejes= 14.15 gram amandel = 3000 milligram allergeen eiwit (11.5 noten)

Totaal: 205.6 gram kruidcakejes = 20.95 gram amandel = 4.4 gram allergeen eiwit (17 amandelen)

Doseerschema- cashewnoot:

Stap 1. 0.1 gram kruidcakejes = 0.005 gram cashewnoot = 1 milligram allergeen eiwit (1/150 noot)
Stap 2. 0.2 gram kruidcakejes = 0.014 gram cashewnoot = 3 milligram allergeen eiwit (1/50 noot)
Stap 3. 0.5 gram kruidcakejes = 0.047 gram cashewnoot = 10 milligram allergeen eiwit (1/15 noot)
Stap 4. 1.4 gram kruidcakejes = 0.142 gram cashewnoot = 30 milligram allergeen eiwit (1/5 noot)
Stap 5. 4.6 gram kruidcakejes = 0.471 gram cashewnoot = 100 milligram allergeen eiwit (2/3 noot)
Stap 6. 13.8 gram kruidcakejes = 1.408 gram cashewnoot = 300 milligram allergeen eiwit (2 noten)
Stap 7. 46.2 gram kruidcakejes = 4.710 gram cashewnoot = 1000 milligram allergeen eiwit (7 noten)
Stap 8. 138,8 gram kruidcakejes = 14.15 gram cashewnoot = 3000 milligram allergeen eiwit (20 noten)

Totaal: 205.6 gram kruidcakejes = 20.96 gram cashewnoot = 4.4 gram allergeen eiwit (30 cashewnoten)

Doseerschema- hazelnoot:

Stap 1. 0.1 gram kruidcakejes = 0.007 gram hazelnoot = 1 milligram allergeen eiwit (1/140 noot)
Stap 2. 0.2 gram kruidcakejes = 0.02 gram hazelnoot = 3 milligram allergeen eiwit (1/50 noot)
Stap 3. 0.7 gram kruidcakejes = 0.07 gram hazelnoot = 10 milligram allergeen eiwit (1/14 noot)
Stap 4. 1.9 gram kruidcakejes = 0.2 gram hazelnoot = 30 milligram allergeen eiwit (1/5 noot)
Stap 5. 6.8 gram kruidcakejes = 0.7 gram hazelnoot = 100 milligram allergeen eiwit (3/4 noot)
Stap 6. 20.3 gram kruidcakejes = 2.1 gram hazelnoot = 300 milligram allergeen eiwit (2 noten)
Stap 7. 68.5 gram kruidcakejes = 7.1 gram hazelnoot = 1000 milligram allergeen eiwit (7 noten)

Totaal: 98.5 gram kruidcakejes = 10.2 gram hazelnoot = 1.4 gram allergeen eiwit (10 hazelnoten)

Doseerschema- pinda:

Stap 1. 0.03 gram kruidcakejes = 0.004 gram pinda = 1 milligram allergeen eiwit (1/200 noot)
Stap 2. 0.09 gram kruidcakejes = 0.012 gram pinda = 3 milligram allergeen eiwit (1/60 noot)
Stap 3. 0.3 gram kruidcakejes = 0.04 gram pinda = 10 milligram allergeen eiwit (1/20 noot)
Stap 4. 0.9 gram kruidcakejes = 0.119 gram pinda = 30 milligram allergeen eiwit (0.2 noot)
Stap 5. 2.9 gram kruidcakejes = 0.397 gram pinda = 100 milligram allergeen eiwit (0.6 noot)
Stap 6. 8.8 gram kruidcakejes = 1.19 gram pinda = 300 milligram allergeen eiwit (2 noten)
Stap 7. 29.3 gram kruidcakejes = 3.968 gram pinda = 1000 milligram allergeen eiwit (6 noten)
Stap 8. 88 gram kruidcakejes = 11.91 gram pinda = 3000 milligram allergeen eiwit (17 noten)

Totaal:130.3 gram kruidcakejes = 17.46 gram pinda = 4.4 gram allergeen eiwit (25 pinda's)

Doseerschema- walnoot:

Stap 1. 0.06 gram kruidcakejes = 0.006 gram walnoot = 1 milligram allergeen eiwit (1/500 noot)
Stap 2. 0.19 gram kruidcakejes = 0.019 gram walnoot = 3 milligram allergeen eiwit (1/200 noot)
Stap 3. 0.62 gram kruidcakejes = 0.063 gram walnoot = 10 milligram allergeen eiwit (1/50 noot)
Stap 4. 1.87 gram kruidcakejes = 0.19 gram walnoot = 30 milligram allergeen eiwit (1/20 noot)
Stap 5. 6.19 gram kruidcakejes = 0.63 gram walnoot = 100 milligram allergeen eiwit (1/5 noot)
Stap 6. 18.56 gram kruidcakejes= 1.89 gram walnoot = 300 milligram allergeen eiwit (1/2 noot)
Stap 7. 61.78 gram kruidcakejes= 6.29 gram walnoot = 1000 milligram allergeen eiwit (1 ½ noot)
Stap 8. 185.34 gram kruidcakejes= 18.87gram walnoot = 3000 milligram allergeen eiwit (5 noten)

Totaal: 274.61 gram kruidcakejes = 27.96 gram walnoot = 4.4 gram allergeen eiwit (7 walnoten)

Bijlage IV: Output SPSS IBM 22.

Figuur 1: *One-way ANOVA en Levene's toets: leeftijdscategorie (onafhankelijke variabele) en gemiddelde cumulatieve hoeveelheid gegeten kruidcakejes (afhankelijke variabele).*

Amandel:

Test of Homogeneity of Variances[a]

TotaalGR

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
2,178	3	46	,103

a. Allergeen = Amandel

ANOVA[a]

TotaalGR

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	10862,259	3	3620,753	2,022	,124
Within Groups	82388,289	46	1791,050		
Total	93250,548	49			

a. Allergeen = Amandel

Cashewnoot:

Test of Homogeneity of Variances [a]

TotaalGR

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
1,740	3	27	,182

a. Allergeen = Cashewnoot

ANOVA [a]

TotaalGR

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	3079,371	3	1026,457	,636	,598
Within Groups	43550,953	27	1612,998		
Total	46630,324	30			

a. Allergeen = Cashewnoot

Hazelnoot:

Test of Homogeneity of Variances[a]

TotaalGR

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
4,559	2	45	,016

a. Allergeen = Hazelnoot

** De Levene's toets voor hazelnoot is >4. Hierdoor voldoet hazelnoot niet aan de homogeniteitseis en is er in plaats van de One-way ANOVA een Welch toets uitgevoerd.*

Robust Tests of Equality of Means [a]

TotaalGR

	Statistic [b]	df1	df2	Sig.
Welch	,650	2	4,713	,563
Brown-Forsythe	,629	2	6,021	,565

a. Allergeen = Hazelnoot

b. Asymptotically F distributed.

Pinda:

Test of Homogeneity of Variances[a]

TotaalGR

Levene Statistic	df1	df2	Sig.
3,286	3	68	,026

a. Allergeen = Pinda

ANOVA[a]

TotaalGR

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	493,116	3	164,372	,656	,582
Within Groups	17050,874	68	250,748		
Total	17543,989	71			

a. Allergeen = Pinda

Figuur 2: *Chi²-toets: Het aantal wel en niet voltooide DBPGVP's voor de groepen allergeen eiwit: 1400 mg allergeen eiwit (hazelnoot) en 4400 mg allergeen eiwit (amandel, cashewnoot, pinda en walnoot).*

Voltooid * Allergeengroepen Crosstabulation

Count

		Allergeengroepen		Total
		1400 mg allergeen eiwit	4400 mg allergeen eiwit	
Voltooid	Ja	44	83	127
	Nee	4	74	78
Total		48	157	205

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	23,478[a]	1	,000		
Continuity Correction[b]	21,861	1	,000		
Likelihood Ratio	27,696	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
N of Valid Cases	205				

a. 0 cells (0,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 18,26.

b. Computed only for a 2x2 table

Figuur 3: *Fisher's Exact toets: het aantal wel en niet voltooide DBPGVP's binnen de groep van 4400 mg allergeen eiwit (amandel, cashewnoot, pinda en walnoot).*

Voltooid * Allergeen Crosstabulation

Count

		Allergeen				Total
		Amandel	Cashewnoot	Pinda	Walnoot	
Voltooid	Ja	14	14	53	2	83
	Nee	36	17	19	2	74
Total		50	31	72	4	157

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	25,594[a]	3	,000	,000
Likelihood Ratio	26,507	3	,000	,000
Fisher's Exact Test	26,203			,000
N of Valid Cases	157			

a. 2 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 1,89.

Figuur 4: *Fisher's Exact toets: het aantal wel en niet voltooide DBPGVP's met amandel, cashewnoot, pinda en walnoot gecorrigeerd naar 130,3 gram kruidcakejes.*

Voltooidcorrectiepinda * Allergeen Crosstabulation

Count

		Allergeen				Total
		Amandel	Cashewnoot	Pinda	Walnoot	
Voltooidcorrectiepinda	Ja	36	27	53	4	120
	Nee	14	4	19	0	37
Total		50	31	72	4	157

	Value	df	sided)	sided)
Pearson Chi-Square	4,054 [a]	3	,256	,244
Likelihood Ratio	5,218	3	,157	,176
Fisher's Exact Test	3,485			,296
N of Valid Cases	157			

a. 2 cells (25,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,94.

Figuur 5: *Fisher's Exact toets: Het aantal anafylactische reacties en niet-anafylactische reacties bij positieve en dubieus-positieve DBPGVP's met amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot.*

Anafylaxie * Allergeen Crosstabulation

Count

		Allergeen					Total
		Amandel	Cashewnoot	Hazelnoot	Pinda	Walnoot	
Anafylaxie	Ja	0	2	2	7	0	11
	Nee	3	20	15	47	2	87
Total		3	22	17	54	2	98

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	,901[a]	4	,924	,952
Likelihood Ratio	1,459	4	,834	,952
Fisher's Exact Test	,758			1,000
N of Valid Cases	98			

a. 6 cells (60,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,22.

Figuur 6: *Fisher's Exact toets: Het aantal reacties op stap 1 bij positieve en dubieus-positieve DBPGVP's met amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot.*

Reactiestapéén * Allergeen Crosstabulation

Count

		Allergeen					Total
		Amandel	Cashewnoot	Hazelnoot	Pinda	Walnoot	
Reactiestapéén	Ja	1	2	3	2	1	9
	Nee	2	20	14	52	1	89
Total		3	22	17	54	2	98

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)	Point Probability
Pearson Chi-Square	9,497[a]	4	,050	,056		
Likelihood Ratio	7,178	4	,127	,111		
Fisher's Exact Test	9,589			,031		
Linear-by-Linear Association	1,038[b]	1	,308	,358	,201	,083
N of Valid Cases	98					

a. 7 cells (70,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is ,18.

b. The standardized statistic is 1,019.

Figuur 7: *Logistische regressie voor de afhankelijke variabele: wel/ geen reactie op de startdosis en de onafhankelijke variabele: het allergeen (amandel, cashewnoot, hazelnoot, pinda en walnoot).*

Categorical Variables Codings

		Frequency	Parameter coding (1)	(2)	(3)	(4)
Allergeen	Amandel	3	1,000	0,000	0,000	0,000
	Cashewnoot	22	0,000	1,000	0,000	0,000
	Hazelnoot	17	0,000	0,000	0,000	0,000
	Pinda	54	0,000	0,000	1,000	0,000
	Walnoot	2	0,000	0,000	0,000	1,000

Variables in the Equation

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Step 1[a]	Allergeen			6,875	4	,143	
	Allergeen(1)	-,847	1,380	,377	1	,539	,429
	Allergeen(2)	,762	,977	,608	1	,435	2,143
	Allergeen(3)	1,718	,961	3,193	1	,074	5,571
	Allergeen(4)	-1,540	1,551	,987	1	,321	,214
	Constant	1,540	,636	5,863	1	,015	4,667

a. Variable(s) entered on step 1: Allergeen.

**Logistische regressie met het allergeen hazelnoot als referentiecategorie*

Bijlage V: Extra tabel veiligheid.

Allergeen (N= aantal positieve-/ dubieus DBPGVP's)	Reactie op stap (N [%])	Graad v/d reactie volgens ring et al. (N [%])	Anafylaxie ja/nee (N [%])
Amandel (N=3)	Stap 1 (1 [33,3%])	Graad 1 (1 [100%])	Nee (3 [100%])
	Stap 2-3	x	
	Stap 4-7 (1 [33,3%])	Graad 2 (1 [100%])	
	Stap 8 (1 [33,3%])	Graad 2 (1 [100%])	
Cashewnoot (N=22)	Stap 1 (2 [9,1%])	Graad 1 (1 [50%])	Nee (20 [90,9%])
		Graad 2 (1 [50%])	Ja (2 [9,1%])
	Stap 2-3 (2 [9,1%])	Graad 2 (1 [50%])	
		Graad 4 (1 [50%])	
	Stap 4-7 (15* [68,2%])	Graad 1 (5 [33,3%])	
		Graad 2 (6* [40%])	
		Graad 3 (4 [26,7%])	
	Stap 8 (3* [13,6%])	Graad 1 (2* [66,7%])	
		Graad 2 (1 [33,3%])	
Hazelnoot (N=17)	Stap 1 (3 [17,6%])	Graad 1 (1 [33,3%])	Nee (15 [88,2%])
		Graad 2 (1 [33,3%])	Ja (2 [11,8%])
		Graad 3 (1 [33,3%])	
	Stap 2-3 (2 [11,8%])	Graad 2 (2 [100%])	
	Stap 4-6 (7 [41,2%])	Graad 2 (3 [42,9%])	
		Graad 3 (2 [28,6%])	
		Graad 4 (2 [28,6%])	
	Stap 7 (5 [29,4%])	Graad 1 (3 [60%])	
		Graad 2 (1 [20%])	
		Graad 3 (1 [20%])	
Pinda (N=54)	Stap 1 (2 [3,7%])	Graad 2 (1 [50%])	Nee (47 [87%])
		Graad 3 (1 [50%])	Ja (7 [13%])
	Stap 2-3 (11 [20,4%])	Graad 1 (6 [54,5%])	
		Graad 2 (2 [18,2%])	
		Graad 3 (2 [18,2%])	
		Graad 4 (1 [9,1%])	
	Stap 4-7 (34 [63%])	Graad 1 (6 [17,6%])	
		Graad 2 (21 [61,8%])	
		Graad 3 (2 [5,9%])	
		Graad 4 (4 [11,8%])	
		Graad 5 (1 [2,9%])	
	Stap 8 (7 [13%])	Graad 1 (3 [42,9%])	
		Graad 2 (2 [28,6%])	
		Graad 3 (2 [28,6%])	
Walnoot (N=2)	Stap 1 (1 [50%])	Graad 1 (1 [100%])	Nee (2 [100%])
	Stap 2-3	x	
	Stap 4-7 (1 [50%])	Graad 2 (1 [100%])	
	Stap 8	x	
Totale positieve-/ dubieus postieve DBPGVP's (N=98)			
	Stap 1 (9 [9,2%])	Graad 1 (4 [44,4%]	Ja (11)
		Graad 2 (3 [33,3%]	Nee (87)
		Graad 3 (2 [22,2%]	
	Stap 2-3 (15 [15,3%])	Graad 1 (6 [40%])	
		Graad 2 (5 [33,3%])	
		Graad 3 (2 [13,3%])	
		Graad 4 (2 [13,3%])	
	Stap 4-7 (63* [64,3%])	Graad 1 (14 [22,2%])	
		Graad 2 (33* [52,4%])	
		Graad 3 (9 [14,3%])	
		Graad 4 (6 [9,5%])	
		Graad 5 (1 [1,6%])	
	Stap 8 (11* [11,2%])	Graad 1 (5* [45,5%])	
		Graad 2 (4 [36,4%])	
		Graad 3 (2 [18,2%])	

**Dubieus-positieve DBPGVP*