

## Voorwoord

In opdracht van het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Allergologie (NVvA) en met financiële ondersteuning van de Stichting Kwaliteitsgelden Medisch Specialisten (SKMS) heeft de werkgroep vanaf 1 maart 2016 gewerkt aan validering en standaardisering van receptuur voor dubbelblinde voedselprovocaties conform de richtlijn “Voedselprovocaties” uit 2015. Tevens zijn er gestandaardiseerde schema’s ontwikkeld voor klinische introducties (in een provocatiematrix, zoals kruidkoek), open provocaties (met een zichtbaar allergeen) en thuisintroductieschema’s. Er zijn schema’s ontwikkeld voor koemelk, kippenei, pinda en 8 soorten noten (hazelnoot, amandel, walnoot, pecannoot, macadamia, paranoot, cashewnoot en pistachenoot). Tevens had de werkgroep tot doel een advies te geven over doseerreksen en (leeftijdsadequate) einddoseringen.

In de werkgroep zijn diëtisten van Diëtisten Alliantie VoedselOvergevoeligheid (DAVO) vertegenwoordigd, evenals (kinderarts-) allergologen, onder wie 2 door de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) gemandateerde kinderarts-allergologen.

Vanuit de sectie Kinderallergologie (SKA) van de NVK ontstond tijdens dit project de vraag naar specifieke introductieschema’s voor pinda en kippenei voor zuigelingen in het kader van het advies “*Vroege introductie van hoog-allergene voeding bij zuigelingen ter preventie van voedselallergie*” van de SKA (juli 2017). Dit advies en de bijbehorende schema’s zijn ter volledigheid als addendum toegevoegd aan dit rapport. Het advies en deze schema’s vallen buiten de opdracht van het bestuur van de NVvA en is onder verantwoording van de NVK reeds eerder gepubliceerd.

## Samenstelling werkgroep

M.S. van Maaren, internist-allergoloog in het Erasmus MC, Rotterdam (voorzitter).

Mw. O. Benjamin-van Aalst, diëtist in de Noordwest Ziekenhuisgroep, Alkmaar.

Mw. B.J. Beusekamp, diëtist in het Universitair Medisch Centrum, Groningen.

Mw. C.E.M. Herpertz, diëtist in het Martini Ziekenhuis, Groningen.

Mw. M.B. Stadermann, kinderarts-allergoloog in het Diaconessenhuis, Utrecht (gemandateerd namens NVK).

D.H.J. Verhoeven, kinderarts- allergoloog in het Reinier de Graaf, Delft (gemandateerd namens NVK).

## De werkgroep is dank verschuldigd aan

V.R. Krones, Qualicura voor de afhandeling van de aanvraag bij de SKMS en ondersteuning van de werkgroep.

Mw. M. Elgersma, diëtist Reinier de Graaf Delft voor haar bijdrage in de ontwikkeling van receptuur.

Mw. P.A.A. Andela, diëtist Reinier de Graaf Delft voor haar bijdrage in de analyse van de klinische toepassing van de kruidkoek receptuur.

R. van de Voorde, medisch fotograaf Reinier de Graaf Delft, voor de fotografie van de introductieschema’s.

Alle vrijwilligers die deelgenomen hebben aan de vele proefsessies om de receptuur voor de dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocaties te valideren.

Delft, Mei 2018

# Verantwoording validering receptuur en (leeftijdsadequate eind-) doseringen

## Inleiding

De commissie heeft geïnventariseerd welke receptuur er in Nederland gebruikt wordt en welke receptuur reeds eerder gevalideerd en gepubliceerd is. Uit een enquête die door de werkgroep in 2016 is verzonden (n=42 respondenten), bleek dat de meerderheid dubbelblinde receptuur in kruidkoek gebruikt, welke oorspronkelijk ontwikkeld en gevalideerd is door kinderallergologie van het UMCG Groningen voor pinda, hazelnoot en cashewnoot en welke in het UMCG en op een aantal andere locaties (Martini Ziekenhuis Groningen, Erasmus MC Rotterdam en Reinier de Graaf Delft) doorontwikkeld is voor de andere noten. Daarnaast is er nieuwe receptuur ontwikkeld voor ei en melk.

Dubbelblinde receptuur in deze kruidkoek matrix was reeds gevalideerd en gepubliceerd voor pinda, hazelnoot en cashewnoot (Vlieg-Boerstra et al, 2011). Tevens bestaat er gevalideerde receptuur voor dubbelblinde provocaties pinda in gehakt en zuigelingenvoeding. Deze zijn ook opgenomen in de verzameling doseerschema's.

## Methode van validering

Bij het valideren van receptuur van voedselprovocaties wordt vaak gebruik gemaakt van de "Triangel Test", een testmethode ontwikkeld voor sensorische evaluatie van voeding (Meilgaard et al, 2007). Deze test is primair ontwikkeld voor het detecteren van een significant verschil in smaak, structuur/textuur en geur van het voedingsmiddel en wordt vooral ingezet in de voedingsmiddelenindustrie als validering voor bijvoorbeeld aangepaste receptuur of behoud van smaak na verpakking en opslag. Het doel van de triangel test is verschillen te detecteren ten opzichte van de oorspronkelijke eigenschappen van het voedingsmiddel. De triangel test bestaat uit het proeven van 3 testpreparaten, waarbij er 2 identiek zijn en 1 afwijkend. Per testpersoon wordt de volgorde gerandomiseerd. De triangeltest vraagt van de testpersoon het afwijkende sample van de 3 aan te wijzen, oordelend op geur, kleur, smaak, uiterlijk en textuur.

## Modificatie van de triangel test

Voor het doeleinde van voedselprovocaties is herkenning van het allergeen de belangrijkste eigenschap waarop getest dient te worden. Afwijkingen aan structuur en textuur zijn daar ondergeschikt aan, zolang het allergeen niet herkend wordt. Bovendien liggen de proefmomenten voor de patiënt tijdens een dubbelblinde voedselprovocatie minimaal 7 dagen uiteen en zal de patiënt de structuur en textuur van verum en placebo niet direct met elkaar kunnen vergelijken. Bovendien zijn noten een natuurproduct waarvan de eigenschappen kunnen variëren van batch tot batch, waardoor validering op basis van structuur en textuur in de praktijk weinig waarde heeft, als het product op meerdere locaties door verschillende personen en op meerdere momenten bereid gaat worden.

Dit is de reden waarom de werkgroep besloten heeft de standaard vraagstelling van de triangel test voor dit doeleinde te wijzigen van: *"Welk van de 3 samples is afwijkend?"* naar: *"Welk(e) sample(s) bevatten het allergeen?"*. In het vervolg wordt deze testmethode de "gemodificeerde triangel test" genoemd.

## Parameters van de triangel test valideringsmethode en power berekening

Tijdens de proefsessies werd per testpersoon gerandomiseerd tussen 2 placebo en 1 verum monster. Er is gekozen te testen met de gemodificeerde triangel test met de volgende parameters:  $\alpha = 0.20$ ,  $\beta = 0.05$  en  $P_d = 20\%$ .

$\alpha$  is de waarde voor een type I fout (onterecht verschil proeven);  $\beta$  is de waarde voor een type II fout (terecht verschil proeven) en  $P_d$  is de hoeveelheid proefpersonen dat significant verschil proeft. Bij het aantonen van gelijkheid van 2 samples wordt in het algemeen een  $\beta$  van 0.05 aangehouden en een  $P_d < 25\%$ .

Het onterecht verschil proeven (i.e. 2 placebo samples als verschillend ervaren) is voor het doeleinde van voedselprovocaties acceptabel; daarom is de waarde van  $\alpha$  op 0.20 gesteld.

Met de gekozen parameters is het minimaal aantal benodigde testpersonen per recept: n=86 om het recept met voldoende onderscheidend vermogen te kunnen valideren.

De kritische grens voor het aantal testpersonen dat het allergeen terecht mag herkennen is bepaald met een p-waarde voor terechte herkenning van 0.05, conform de tabellen in de publicatie van Meilgaard et al, 2007. Indien het aantal testpersonen met juiste herkenning van het verum beneden de kritische grens blijft, wordt het verum niet significant vaker herkend dan op basis van de gok-kans (1/3) en is de receptuur gevalideerd.

## Resultaten van de validering middels de triangeltest

In totaal hebben er 776 testsessies plaatsgevonden met gezonde vrijwilligers (niet professionele testpersonen, zowel volwassenen als kinderen) om 8 dubbelblinde recepten te valideren. De resultaten zijn weergegeven in tabel 1.

De receptuur voor amandel, koemelk, kippenei, macadamia, pecannoot, pistachenoot en walnoot is gevalideerd aangezien er geen significante herkenning ( $P < 0.05$ ) heeft plaatsgevonden van het allergeen.

Het is niet gelukt om de receptuur voor paranoot te valideren, ondanks 4 testsessies met aangepaste receptuur. Voor de volledigheid wordt de ongevalideerde receptuur wel "as-is" aangeleverd.

Allergeen	Aantal test- personen	Aantal testpersonen met juiste herkenning van het allergeen	Kritieke grens voor significant terechte herkenning allergeen ( $p=0.05$ )	Receptuur gevalideerd
<i>Amandel</i>	102	34	n=43	JA
<i>Koemelk</i>	91	24	n=38	JA
<i>Kippenei</i>	104	25	n=43	JA
<i>Macadamia</i>	91	23	n=38	JA
<i>Pecannoot</i>	98	39	n=41	JA
<i>Pistachenoot</i>	101	36	n=43	JA
<i>Walnoot</i>	92	33	n=39	JA
<i>Paranoot</i>	97	43	n=41	NEE
<b>Totaal</b>	<b>776</b>			

TABEL 1: validering van receptuur: resultaten validering middels gemodificeerde triangel test

## Verantwoording voor keuze doseerschema's

Internationaal wordt het PRACTALL-consensus rapport uit 2012 (Sampson et al, 2012) aangehouden als richtlijn voor dubbelblinde voedselprovocaties. Hierin wordt geadviseerd om een dosisescalatiereeks van 3, 10, 30, 100, 300, 1000 en 3000 mg allergeen eiwit uit te voeren.

In dit advies worden verschillende publicaties onderkend, die aantonen dat voor hazelnoot, pinda en cashewnoot doses van  $< 3$  mg klachten uit kunnen lokken (Blom et al, 2013; Van der Valk et al 2016). Dit was reden voor de werkgroep om eigen data met de kruidkoek receptuur voor pinda, hazelnoot, cashewnoot, amandel en walnoot te analyseren.

Dit is gebeurd in 1 centrum (P. Andela, diëtist Reinier de Graaf Gasthuis, Delft) waarbij  $n=205$  dubbelblinde voedselprovocaties geanalyseerd werden (pinda  $n=72$ , amandel  $n=50$ , hazelnoot  $n=48$ , cashewnoot  $n=31$ , walnoot  $n=4$ ). Deze voedselprovocaties werden in 8 stappen (1-3000 mg allergeen eiwit) uitgevoerd met 30 minuten interval.

Er waren  $n=98$  provocaties positief. Hiervan waren er  $n=9$  (9.2%) met reacties op 1 mg allergeen eiwit en  $n=6$  (6.1%) op met reacties 3 mg allergeen eiwit. Deze reacties waren reden om de provocatie te staken. Van de reacties op 1 mg allergeen eiwit waren er  $n=4$  Sampson graad 1,  $n=3$  Sampson graad 2 en  $n=2$  Sampson graad 3. Van de reacties op 3 mg allergeen eiwit waren er  $n=2$  met een Sampson graad 4 reactie. Concluderend had 15% van de patiënten een reactie op  $\leq 3$  mg allergeen eiwit, waarvan 1/3 systemische reacties.

Hieruit heeft de werkgroep geconcludeerd dat er systemische reacties kunnen plaatsvinden op doseringen kleiner dan 3 mg allergeen eiwit en dat het derhalve onwenselijk is om te starten met 3 mg allergeen eiwit.

De doseerschema's voor de dubbelblinde provocaties worden derhalve aangeleverd als een 8-staps provocatieschema, beginnend met 1 mg allergeen eiwit. Het overslaan van de (eerste) stappen in de geadviseerde doseerreeks is ter beoordeling van de eindverantwoordelijke arts, die voldoende ervaring heeft om individuele kans op reacties in te schatten.

## Verantwoording voor keuzes rondom leeftijdsadequate einddosering

De werkgroep heeft een literatuuronderzoek verricht om na te gaan of er data zijn die leeftijdsadequate einddoseringen onderbouwen. Er werden geen studies gevonden.

De cumulatieve einddosering van 4400 mg allergeen eiwit is voor niet alle voedingsmiddelen leeftijdsadequaate te noemen. Voor pinda (17 gram of 22 pinda's) is de hoeveelheid adequaat. Voor koemelk (130 ml halfvolle melk) en kippenei (2/3<sup>e</sup> kippenei) ligt de einddosis net onder de geaccepteerde portiehoeveelheid. Voor amandel (21 gram of 16 noten), cashewnoot (21 gram of 14 noten), hazelnoot (32 gram of 32 noten), macadamia (56 gram of 26 noten), paranoot (27 gram of 10 noten), pecannoot (48 gram of 17 noten), pistachenoot (19 gram of 19 noten), walnoot (28 gram of 10 noten) is de hoeveelheid beduidend meer dan 15 gram noten wat het Voedingscentrum als leeftijdsadequate portie hanteert voor kinderen onder 8 jaar. Boven 8 jaar wordt 25 gram noten als adequate portie gezien (Gezondheidsraad 2015).

De werkgroep adviseert om voor kinderen <12 jaar voor noten een einddosis van 2000 mg allergeen eiwit aan te houden (cumulatief 3400 mg). Deze aantallen zijn opgenomen in de doseerschema's voor dubbelblinde receptuur, klinische introductie, open provocatie en de thuisintroductieschema's. In tabel 2 is weergegeven dat een cumulatieve einddosis van 3400 mg voor alle allergenen de leeftijdsadequate dosis van 15 gram noten behaald wordt of zelfs nog (ruim) overschreden wordt.

De werkgroep heeft geanalyseerd of er met een lagere einddosering reacties gemeld werden bij thuisintroductie na een negatieve dubbelblinde provocatie. Deze analyse is in 1 centrum verricht (P. Andela, diëtist Reinier de Graaf, Delft). Bij slechts 53% werd de cumulatieve einddosis van 4400 mg gehaald. Bovendien werd bij hazelnoot, vanwege de grote hoeveelheid kruidkoek die benodigd is om 3000 mg allergeen eiwit te eten, een cumulatieve einddosis van 1400 mg gehanteerd. In 68% (n=78/115) van de negatieve provocaties werd het allergeen ook daadwerkelijk thuis geïntroduceerd. Er werden geen reacties in de thuissituatie gemeld.

Specifiek voor hazelnoot (cumulatieve einddosis 1400 mg) waren er n=31 van de n=48 dubbelblinde provocaties negatief. Hiervan hebben n=26 patiënten (78%) thuis hazelnoot geïntroduceerd. Er werden n=0 reacties in de thuissituatie gemeld.

#### Beperkingen van de receptuur: hoeveelheid kruidkoek en haalbaarheid van de provocatie

De cumulatieve hoeveelheid kruidkoek die gegeten dient te worden voor een leeftijdsadequate dosis varieert per recept. Dit is het gevolg van verdunning van het allergeen in de matrix om de karakteristieke smaak van de noot te maskeren. De cumulatieve hoeveelheden zijn weergegeven in tabel 2.

<b>Allergeen</b>	<i>Cumulatieve hoeveelheid kruidkoek &lt;12 jr (3400 mg allergeen eiwit)</i>	<i>Cumulatief gewicht pure noot of pinda (g)</i>	<i>Cumulatieve hoeveelheid kruidkoek &gt;12 jr (4400 mg allergeen eiwit)</i>	<i>Cumulatief gewicht pure noot of pinda (g)</i>
<i>Amandel</i>	155 g	15,9 g	200 g	20,5 g
<i>Cashewnoot</i>	158 g	16,2 g	204 g	21,0 g
<i>Hazelnoot</i>	241 g	25,6 g	310 g	31,7 g
<i>Macadamia</i>	437 g	44,1 g	564 g	56,3 g
<i>Paranoot</i>	224 g	23,0 g	289 g	26,6 g
<i>Pecannoot</i>	366 g	37,4 g	473 g	48,3 g
<i>Pinda</i>	134 g	17,6 g	134 g	17,6 g
<i>Pistache</i>	161 g	14,5 g	208 g	18,7 g
<i>Walnoot</i>	209 g	21,7 g	272 g	28,0 g

TABEL 2: cumulatieve hoeveelheden kruidkoek van de aangeleverde receptuur

De werkgroep heeft onderzoek gedaan naar wat een haalbare hoeveelheid kruidkoek is welke kinderen kunnen eten. Dit onderzoek is verricht in 1 centrum (P. Andela, diëtist Reinier de Graaf Delft) bij n=205 dubbelblinde provocaties met kruidkoek receptuur. Hieruit bleek dat 95% van de kinderen een provocatie kon voltooien bij een cumulatieve hoeveelheid kruidkoek van 87 gram. Bij een cumulatieve hoeveelheid kruidkoek van 150 gram daalt dit percentage naar 50% en boven 200 gram kruidkoek weet slechts 35% de provocatie geheel te voltooien. Deze percentages zijn niet significant verschillend in verschillende leeftijdscategorieën (<4 jr, 4-8 jr, 9-13 jr en 14-18 jr)

De werkgroep geeft de eindgebruiker het advies dat de beoogde einddosering met de huidige receptuur niet bij elke patiënt haalbaar is. Bij een negatieve provocatie waarbij de einddosis niet gehaald wordt, kan een klinische bulkintroductie overwogen worden. De ervaring van de leden van de werkgroep is overigens dat er nauwelijks onterecht negatieve provocaties zijn als er een deel van de laatste stap van de provocatie gegeten is (P. Andela, diëtist Reinier de Graaf: geen gemelde reacties na thuisintroductie na negatieve provocaties). Dit is waarschijnlijk het gevolg van het feit dat de leeftijdsadequate dosis (15 gram pure noot) met de cumulatieve einddosering ruimschoots gehaald wordt.

### Overige opmerkingen betreffende de kruidkoek receptuur

Bij het bereiden van de kruidkoek vindt er volumeverlies plaats door verdamping tijdens het bakken. De mate van vochtverlies wordt door verschillende factoren beïnvloed. Geschat wordt dat de mate van vochtverlies ligt tussen 5-10% van het oorspronkelijke gewicht. In de doseerschema's is er, vanwege praktische redenen, niet voor gekozen om het verlies door verdamping te corrigeren. De redenen hiervoor zijn dat de hoeveelheid verdamping per bereiding verschilt en dat een afwijking van maximaal 10% in de hoeveelheid allergeen eiwit resulteert in een reeks van 1.1 mg, 3.3 mg, 11 mg (etc...), waarbij de risico's op reacties door 10% hogere dosering niet significant verhoogd worden, gezien de dosesescalatie van 300% bij elke opeenvolgende stap. Het staat elk centrum overigens vrij om wel voor verdamping te corrigeren door het gewicht na bakken te wegen en een herberekening van de doseringen te maken.

### Open provocaties en klinische introducties

De werkgroep heeft ervoor gekozen om voor het verrichten van open provocaties verschillende schema's aan te bieden. Zo is er receptuur voor open provocaties in een matrix en schema's voor een open provocatie waarbij het allergeen in een zo puur mogelijke vorm gegeten wordt.

De open provocaties in matrix worden de *klinische introducties* genoemd. Hierbij wordt gebruik gemaakt van de receptuur van de verumdag van de dubbelblinde provocatiereceptuur. Een voordeel van deze receptuur is dat het allergeen in een matrix wordt aangeboden waardoor het minder herkenbaar is voor patiënten met een aversie voor het pure allergeen. Daarnaast kunnen de lage doses (1 mg allergeen eiwit) ook met minder sensitieve weegschalen betrouwbaar geportioneerd worden.

Een *open provocatie* met een zichtbaar en puur allergeen kan ook wenselijk zijn. Het is minder tijdsintensief in bereiding. De patiënt eet zichtbare noten, pinda, koemelk of kippenei, wat bij kan dragen aan vertrouwen in daadwerkelijke tolerantie.

Een uitgangspunt bij de ontwikkeling van open provocatie schema's was de mogelijkheid tot keuze uit verschillende voedingsmiddelen (zoals pure noot, maar ook notenpasta; koemelk maar ook kaas of yoghurt). De schema's bestaan uit een opklimmende hoeveelheid allergeen eiwit conform het PRACTALL-advies (3-3000 mg in 7 stappen). Een verschil met de klinische introductie en dubbelblinde receptuur is dat de eerste stap van de reeks 3 mg allergeen eiwit bevat en dat is 3 x de eerste stap van de dubbelblinde receptuur. Hiervoor is gekozen omdat er met minder sensitieve weegschalen moeilijk betrouwbaar 1 mg allergeen eiwit afgewogen kan worden. Indien het wenselijk is om met 1 mg allergeen eiwit te starten kan er gebruik gemaakt worden van allergeen in een matrix, zoals vermeld in de sectie klinische introducties.

De allergenen kunnen desgewenst tijdens provocatie vermalen en gemengd worden met bijvoorbeeld appelmoes of babyvoeding.

De fotoschema's van de open provocaties bestaan uit minimaal 7 stappen. Stap 1 bevat 3 milligram (mg) allergeen eiwit (AE), stap 2: 10 mg AE, stap 3: 30 mg AE, stap 4: 100 mg AE, stap 5: 300 mg AE, stap 6: 1000 mg AE en voor noten stap 7A (tot 12 jaar): 2000 mg AE en voor noten stap 7B (vanaf 12 jaar): 3000 mg AE. De schema's voor koemelk en koemelk eindigen met een leeftijdsadequate dosis (8<sup>e</sup> stap 200 koemelk of 1 heel kippenei). Voor pinda wordt 3000 mg AE als laatste stap gegeten, aangezien dit ook voor jonge kinderen een leeftijdsadequate dosis is vanwege de hoeveelheid pinda in pindakaas.

### Thuisintroductie schema's

De thuisintroductieschema's zijn identiek aan de schema's van de open provocaties met een puur allergeen, en bestaan uit een doseerschema volgens PRACTALL van 3 tot 3000 mg allergeen eiwit in 7 stappen. Ze bestaan uit fotoschema's met maatvermelding zodat er geen weegschaal nodig is bij het portioneren. Tevens was het uitgangspunt om per allergeen een aantal alternatieven te vermelden, zodat een aversie voor een bepaald voedingsmiddel (bijvoorbeeld pindakaas) een succesvolle thuisintroductie niet in de weg staat.

Thuisinroductieschema's kunnen naar inschatting van de gebruiker ingezet worden indien de kans op een allergische reactie klein geacht wordt. Deze risicoschatting is afhankelijk van diverse patiëntgebonden factoren en kan alleen gemaakt worden door de behandelend arts, allergoloog of diëtist met voldoende kennis van voedselallergie.

Voorbeelden van situaties waar een thuisinroductieschema gebruikt kan worden zijn:

- Tijdelijke eliminatie van een allergeen wat voorheen zonder klachten werd gegeten.
- Een allergeen waarvoor geen sensibilisatie aanwezig is (huidtest <3 mm of sIgE <0.35 kU/l).
- Een allergeen waarop niet IgE gemedieerde symptomen gerapporteerd worden, zoals gastro-intestinale symptomen >2 na ingestie van het voedingsmiddel.
- Angst voor introductie van het allergeen (bijvoorbeeld bij een familielid met een voedselallergie).

Daarnaast is het de ervaring van meerdere werkgroep leden dat thuisinroductieschema's de adherentie aan daadwerkelijke thuisinroductie van het allergeen na een negatieve provocatie kunnen verhogen. In deze gevallen (bij een negatieve dubbelblinde provocatie met een cumulatieve einddosis >3000 mg eiwit) hoeft natuurlijk niet met stap 1 (3 mg allergeen eiwit) gestart te worden. De werkgroep adviseert om in deze gevallen bij stap 4 (100 mg allergeen eiwit) te starten.

### Vroeginroductie schema's pinda en kippenei voor zuigelingen

Speciale aandacht verdienen de jonge zuigelingen met eczeem. De afgelopen jaren zijn er overtuigende studies gepubliceerd waaruit blijkt dat pinda- en kippenei allergieën grotendeels te voorkomen zijn met vroege introductie van deze allergenen (Du Toit et al, 2015, Perkin et al, 2016, Natsume et al, 2017). Dit was reden voor de Nederlandse Vereniging van Kindergeneeskunde (NVK) om een standpunt uit te vaardigen in November 2017, waarin vroege introductie van pinda aan alle kinderen in Nederland van 4-8 maanden actief nagestreefd dient te worden. Het volledige advies is als addendum toegevoegd aan dit rapport.

Vanuit de sectie kinderallergologie (SKA) van de NVK bestond de behoefte aan nieuwe inroductieschema's pinda en kippenei voor de zuigelingen met eczeem die een hoger risico lopen op een allergische reactie. Voor de volledigheid zijn deze thuisinroductieschema's toegevoegd aan dit rapport. Ze vallen echter onder de verantwoordelijkheid van de SKA en niet van de NVvA.

Met deze thuisinroductie schema's kan stapsgewijs thuis kippenei en pinda worden geïntroduceerd, bij voorkeur voor de leeftijd van 6 maanden (voor specifieke voorwaarden van gebruik zie het addendum). De eerste stap bevat 10 mg allergeen eiwit, en is beduidend hoger dan het provocatieschema en klinische inroductieschema's. Hiervoor is gekozen omdat in de LEAP-studie de provocaties werden verricht met een startdosis van 100 mg allergeen eiwit (Du Toit et al, 2015). Er is dus voor een 10x lagere startdosis gekozen dan in de LEAP-studie gebruikt werd. Bovendien werden er in de LEAP, PETIT en EAT studies geen anafylaxieën in de thuissituatie gemeld bij zuigelingen.

### Gebruik en keuze van allergeenbronnen

**Pinda:** De receptuur is gevalideerd met ontvet pindameel. Het totale volume aan allergeen kan daardoor fors verminderd worden. De kruidkoek receptuur is ontwikkeld om een zo laag mogelijk vetpercentage te bereiken.

**Noten:** Er is in de receptuur gebruik gemaakt van ongebrande noten. De receptuur is ontwikkeld om een primaire notenallergie aan te tonen. Deze allergie is onafhankelijk van verhitting van het product. Indien de vraagstelling is of er een kruisallergie bestaat obv een boompollenallergie kan gebruikt gemaakt worden van het open provocatieschema met ongebrande pure noot als product. Om het volume van het provocatiemateriaal te verkleinen zal in een vervolg meer gebruik gemaakt kunnen worden van ontvet notenmeel. De verkrijgbaarheid hiervan neemt toe, maar op dit moment nog niet verkrijgbaar voor alle noten.

**Ei:** Er is gebruik gemaakt van verse eieren. Het volume kan behoorlijk gereduceerd worden als er gebruik gemaakt wordt van al dan niet ontvet ei-poeder. Echter verhitting is van invloed op de allergeniciteit van ei. Op dit moment is nog onvoldoende bekend wat de invloed is van (sproei of vriesdrogen) op de allergeniciteit van het ei. Op gevriesdroogd rauw ei-poeder worden in Australië bij zuigelingen veel anafylaxieën gemeld, derhalve heeft de werkgroep ervoor gekozen geen rauw ei in de receptuur te verwerken.

**Melk:** Er is gebruik gemaakt van gepasteuriseerde koemelk.

Uit onderzoek van het Martini Ziekenhuis in Groningen (C. Van de Ven) bleek dat tot 20% van de negatieve koemelkprovocaties bij thuisintroductie toch reacties gaf bij gebruik van Protifar of gesteriliseerde koffiemelk als koemelk-eiwit bron: In de periode 2011-2017 zijn 485 dubbelblinde placebogecontroleerde melkprovocaties uitgevoerd in het Martini Allergie Centrum voor Kinderen. 288 kinderen hadden een negatieve uitkomst. Tot 2014 werd tot 2,2 gram allergeen eiwit als einddosis geprovoceerd. Medio 2014 werd de eind dosis verhoogd naar 4,4 gram allergeen eiwit. De verwachting was dat met de verhoging van de einddosis van 2,2 naar 4,4 gram het slagingspercentage van een succesvolle introductie zou verhogen na negatieve provocatie. 16% van de kinderen met een melkprovocatie tot 2,2 gram en 20% van de kinderen tot 4,4 gram allergeen eiwit was niet in staat melk succesvol te introduceren. Bij 2,2 gram als einddosis is gebruik gemaakt van gepasteuriseerde melk en Protifar en bij de 4,4 gram allergeen eiwit is gebruik gemaakt van gesteriliseerde koffiemelk met toegevoegd melkeiwit. Er is geen statistisch verschil gevonden tussen de dosis, de melksoort of de patiënt karakteristieken en de uitkomst van de thuisintroductie na negatieve provocatietest.

Er is bij de ontwikkeling van nieuwe receptuur gekozen voor een gepasteuriseerde eiwitbron (Skyr). Skyr is een zeer geconcentreerd gepasteuriseerd koemelkeiwit preparaat met 4-5x zoveel eiwit per 100 gr product in vergelijking met halfvolle melk of yoghurt. Er zijn niet veel alternatieven die daarbij in de buurt komen (behalve kwark). Dit maakt het geschikter om te maskeren omdat de volumes kleiner worden. Het doel was om receptuur te ontwikkelen welke onafhankelijk was van dieetvoeding (intensief hydrolysaten of aminozuurvoeding) en welke ook op oudere leeftijd toepasbaar is. Als alternatief kunnen de gebruikelijke testkits van koemelkeiwit in dieetvoeding gebruikt worden.

### Discussiepunten

Er zijn na afronding van de ontwikkeling van deze gestandaardiseerde receptuur een aantal verbeterpunten en opmerkingen te maken:

1. Er kan voor gekozen worden om de einddoseringen allergeen specifiek te maken op basis van een normale leeftijdsadequate dosis in plaats van een gestandaardiseerde einddosis van 3400 of 4400 mg allergeen eiwit:
  - Voor melk, ei, vis en garnaal voldoet de norm van 4,4 g allergeen eiwit niet omdat deze dosis beduidend lager is dan een 'normale' portie.
  - Ontwikkelen van provocatiemateriaal met een equivalent hoeveelheid melkeiwit van 200 ml melk (1 glas melk).
  - Ontwikkelen van provocatiemateriaal met een equivalent hoeveelheid ei-eiwit van 50 gram ei (1 ei).
  - Voor sommige noten is de norm van 3,4 gram eiwit voor kinderen <12 jaar en 4,4 gram eiwit voor mensen >12 jaar te hoog: de te geven hoeveelheid noten is voor amandel, cashewnoot en pistachenoot acceptabel en bij hazelnoot, walnoot, pecannoot en paranoot te groot.
2. Er is behoefte aan ontwikkeling receptuur met ontvette gemalen noten, waardoor het volume van het provocatiemateriaal aanzienlijk gereduceerd kan worden. Dit zal het percentage wat de beoogde einddosis van de provocatie haalt vergroten. Er dient wel een nieuwe validering plaats te vinden van deze receptuur.
3. Voor de open provocatie kan gestreefd worden om matrix materiaal te ontwikkelen met een hogere allergeendichtheid.
4. Naast de 11 allergenen waarvoor in dit rapport gestandaardiseerde receptuur wordt aangeleverd, is er behoefte aan de ontwikkeling van gestandaardiseerd en gevalideerd provocatie materiaal voor de volgende allergenen: tarwe, soja, vis, garnaal, sesamzaad, pijnboompit, hoog verhit ei en hoog verhitte melk.

### Verantwoordelijkheid toepassen doseerschema's en receptuur

De verantwoordelijkheid voor het juist toepassen van de doseerschema's ligt bij de eindgebruiker. Hierbij wordt geadviseerd te handelen conform de richtlijn "Voedselprovocaties" uit 2015.

## Referenties

- Vlieg-Boerstra BJ, Herpertz I, Pasker L, Van der Heide S, Kukler J, Jansinks C et al. Validation of novel recipes for double-blind, placebo-controlled food challenges in children and adults. *Allergy*, 2011; 66: 948-954
- Meilgaard M, Civille GV, Carr BT. *Sensory Evaluation techniques* (4<sup>th</sup> ed). 2007. CRC Press.
- Sampson HA, Gerth van Wijk R, Bindslev-Jensen C, Sicherer S, Teuber SS, Burks AW et al. Standardizing double-blind, placebo-controlled food challenges: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology – European Academy of Allergy and Clinical Immunology PRACTALL consensus report. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2012; 130: 1260-2174.
- 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*, 2013; 131: 172-179.
- Van der Valk JP, Gerth van Wijk R, Baumert JL, Nordlee JA, Vlieg-Boerstra BJ, de Groot H, Dubois AE, de Jong NW. Threshold dose distribution and eliciting dose of cashew nut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*, 2016; 117: 712-714.
- Gezondheidsraad (ed.). *Richtlijnen gezonde voeding 2015*. Gezondheidsraad. Rapport nummer 24, 2015.
- Du Toit G, Roberts G, Sayre PH, et al. Randomized trial of peanut consumption in infants at risk for peanut allergy. *N Engl J Med*, 2015; 372: 803.
- Perkin MR, Logan K, Tseng A, et al. Randomized Trial of Introduction of Allergenic Foods in Breast-Fed Infants. *N Engl J Med*, 2016; 374: 1733.
- Natsume O, Kabashima S, Nakazato J, et al. Two-step egg introduction for prevention of egg allergy in high-risk infants with eczema (PETIT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2017; 389: 276
- Nederlandse Vereniging voor Allergologie (ed.). *Richtlijn VoedselprovoCATies*. 2015.