

Samenvatting

In het algemeen wordt aangenomen dat de frequentie waarmee voedselallergie voorkomt toeneemt. Door gebrek aan goede epidemiologische studies is dit vooralsnog echter niet bewezen. In elk geval is de aandacht voor voedselallergie de laatste jaren is toegenomen, waardoor voedselallergie eerder herkend wordt. Een toename van voedselallergie is te verwachten parallel aan de toename in inhalatie allergieën omdat een deel van de sensibilisaties voor voedsel voortkomt uit kruisreactiviteit met inhalatie-allergenen. De introductie van veel nieuwe voorverpakte voedingsmiddelen leidt tot blootstelling aan een groot scala aan ingrediënten die op hun beurt weer kunnen leiden tot sensibilisatie. In dit proefschrift worden verschillende aspecten van allergie voor plantaardig voedsel bestudeerd. We hebben ons hierbij met name gericht op sensibilisatie patronen, diagnostische procedures en klinische aspecten, zoals de aard van de allergische reactie, de ernst ervan en de individuele drempelwaarde. Met dit laatste wordt de laagste dosis bedoeld die nodig is van een bepaald voedingsmiddel om een allergische reactie te veroorzaken.

In *Hoofdstuk 2* werden verschillende sensibilisatie patronen bestudeerd. Het is bekend dat kruisreactiviteit tussen pollen en plantaardig voedsel en tussen plantaardige voedingsmiddelen onderling voorkomt. Het is echter niet bekend of sensibilisatie voor één van de kruisreactieve structuren in pollen, zoals Bet v 1 (*major* berkenpollen-allergeen) of profiline (Bet v 2; *minor* berkenpollen-allergeen), de uitgebreidheid van de kruisreactiviteit en de klinische relevantie kan voorspellen. Het blijkt namelijk dat in een aanzienlijk deel van de patiënten met aantoonbaar IgE tegen voedsel geen klachten optreden. Onderzoek bij 52 pollen-allergische patiënten met één of meer sensibilisatie(s) voor plantaardig voedsel toonde Bet v 1-herkenning in 85 %. Profiline werd herkend door 71 % van de patiënten. Bet v 1 bleek met name te leiden tot kruisreactief IgE gericht tegen appel, perzik en hazelnoot, meestal geassocieerd met symptomen. Sensibilisatie voor profiline daarentegen, gaf aanleiding tot IgE gericht tegen veel verschillende plantaardige voedingsmiddelen waarvan slechts een klein deel klachten bleek te geven. Deze verschillen in klinische relevantie konden niet worden verklaard door de hoogte van het IgE gericht tegen respectievelijk Bet v 1 dan wel profiline. Waarschijnlijk is de sterkte van de binding tussen IgE en een Bet v 1-homoloog dan wel profiline van belang voor het ontwikkelen van symptomen.

Voedselallergische patiënten worden regelmatig geconfronteerd met onverwachte blootstelling aan het te vermijden voedingsmiddel door het voorkomen van verborgen allergenen in diverse consumentenproducten. *Hoofdstuk 3* illustreert dit aan de hand van 2 patiënten die een allergische reactie ontwikkelden door het onverwacht voorkomen van

respectievelijk caseïne en hazelnoot in voedsel. Tevens toont deze casuïstiek verschillende mogelijke oorzaken van het voorkomen van verborgen allergenen. Aangezien de consumptie van kant-en-klare producten met velerlei ongebruikelijke ingrediënten is toegenomen, is een goede ingrediëntendeclaratie van belang. De huidige wetgeving is echter niet toereikend waardoor lage doseringen allergen verboden kunnen voorkomen in een product. Daarnaast kunnen door contaminatie tijdens de productie van verschillende kant-en-klare voedingsmiddelen kleine hoeveelheden allergen onbedoeld in het eindproduct terechtkomen. Om het risico voor voedselallergische patiënten op het ontwikkelen van een allergische reactie door verborgen allergenen te kunnen inschatten, is informatie nodig over de minimale hoeveelheid van een voedselallergeen dat in staat is een allergische reactie te induceren; de drempelwaarde.

Om deze informatie te verkrijgen werden dubbel-blinde placebo-gecontroleerde voedsel provocaties (DBPCFC) verricht met hazelnoot en pinda, twee in de praktijk zeer belangrijke voedselallergenen. *Hoofdstuk 4* beschrijft de resultaten van 31 met hazelnoot geprovoceerde patiënten. In 29 van de 31 patiënten bleek de provocatie positief, en konden individuele drempelwaardes worden bepaald. Vier patiënten reageerden reeds op de laagst toegediende dosis, en wel 1 mg hazelnoot-eiwit (~ 1/200 hazelnoot). Na een dosis van 100 mg hazelnoot-eiwit (~ 1/2 hazelnoot) hadden alle patiënten een allergische reactie ontwikkeld. Extrapolatie van de dosis-repons curve geeft informatie over het percentage hazelnoot-allergische patiënten dat zal reageren na ingestie van een bepaalde hoeveelheid hazelnoot. Bijvoorbeeld 50 % (95 % CI, 30-70 %) van een allergische populatie zal reageren na ingestie van 6 mg hazelnoot-eiwit (~ 1/30 hazelnoot). Men moet zich hierbij realiseren dat extrapolatie van deze gegevens naar de algehele allergische populatie niet zonder meer mogelijk is. Provocatie van hazelnoot-allergische patiënten uit andere landen en van een andere leeftijdscategorie zal in de toekomst moeten uitwijzen in hoeverre drempelwaardes vergelijkbaar zijn. De allergische reacties die optraden tijdens de provocaties kwamen overeen met wat patiënten zelf aangaven. Het ging daarbij om klachten van jeuk en/of zwelling in de mond/keelholte bij alle patiënten, het zogenaamde ‘oral allergy syndrome’ (OAS). Daarnaast traden gastro-intestinale klachten op bij vijf patiënten en moeite met slikken in één patiënt. Tevens werd bij elke patiënt nagegaan tegen welk allergeen in de hazelnoot het IgE was gericht. Mogelijk is er namelijk een relatie tussen het soort allergeen dat herkend wordt en de ernst van de symptomen. De resultaten beschreven in het *addendum van Hoofdstuk 4* laten echter geen duidelijk verschil zien in de allergeen-herkenning van de 29 hazelnoot-allergische patiënten wanneer deze werden onderverdeeld naar ernst van de reacties.

Om de diagnose hazelnoot-allergie met voldoende zekerheid te kunnen stellen zijn betrouwbare diagnostische tests nodig. In de dagelijkse praktijk wordt met name gebruik gemaakt van huidtests. Om fout-negatieve uitslagen te voorkomen is het van belang dat de

extracten die worden gebruikt voor een huidtest de belangrijke allergenen bevatten in een IgE-bindende conformatie en in voldoende hoeveelheid. *Hoofdstuk 5* toont de grote verschillen in eiwit concentratie en samenstelling in negen commercieel verkrijgbare hazelnootextracten. Deze verschillen werden weerspiegeld in de verschillende reacties die verkregen werden door huidtests te verrichten met zes van deze negen extracten bij 30 patiënten. Om de diagnostiek van allergie voor plantaardige voedingsmiddelen te verbeteren, is identificatie van de belangrijkste allergenen en hun biochemische eigenschappen nodig. Vervolgens is standaardisatie van de extracten wenselijk. Aangezien dit niet kan met ruwe extracten, vormen gezuiverde (recombinant) allergenen een mogelijke oplossing in de toekomst.

Behalve voor hazelnoot, werden ook drempelwaardes bepaald voor pinda. *Hoofdstuk 6* toont de resultaten van provocaties bij 26 pinda-allergische patiënten. Voor deze provocaties werden lagere doseringen gebruikt, gebaseerd op gegevens uit de literatuur. De drempelwaardes voor pinda varieerden sterk; van 0.1 mg tot 1000 mg pinda-eiwit. Geen enkele patiënt reageerde na toediening van de laagste dosis van 0.03 mg pinda-eiwit. Ook hier geeft extrapolatie van de dosis-respons curve informatie over het percentage patiënten dat zal reageren op een bepaalde pinda-dosering. Zo geeft ingestie van 3 mg pinda-eiwit (~ 1/50 pinda) een allergische reactie in 50 % (95 % CI, 30-70 %) van een pinda-allergische populatie. Zoals eerder genoemd moet er rekening gehouden worden met mogelijke verschillen in drempelwaardes in verschillende leeftijdsgroepen en landen zodat extrapolatie niet zonder meer mogelijk is. Belangrijk is dat er een correlatie gevonden werd tussen de ernst van de symptomen, zoals die optraden tijdens de DBPCFCs, en de drempelwaarde. Patiënten met ernstiger symptomen bleken reeds te reageren na kleinere hoeveelheden pinda vergeleken met patiënten met mildere symptomen. Gegevens uit dit hoofdstuk samen met gegevens uit hoofdstuk 4 dragen bij aan het in kaart brengen van de verdeling van individuele drempelwaardes voor hazelnoot en pinda in de allergische populatie. Dit is met name van belang voor het mogelijk maken van risico analyse waarbij tevens gegevens over consumptie patronen van allergische patiënten en de mate van contaminatie van consumenten producten betrokken dienen te worden.

Hoofdstuk 7 betreft enkele bijzondere pinda-allergische patiënten. In dit hoofdstuk worden drie patiënten beschreven met een ernstige allergie voor erwt die in de loop van hun leven ook allergisch werden voor pinda. Dat er sprake is van kruisreactiviteit tussen erwt en pinda werd aangetoond middels IgE-inhibitie assays. Experimenten met gezuiverd erwt-viciline en Ara h 1 (viciline in pinda) toonden aan dat IgE gericht tegen vicilines ten grondslag ligt aan deze kruisreactiviteit, waarbij viciline uit erwt de primaire sensibilisator is. Opvallend is dat twee van deze drie patiënten zijn opgegroeid en hebben meegewerkt in een omgeving waar verschillende peulvruchten werden verbouwd. Omdat tot nu toe bij

pinda-allergische patiënten nauwelijks klinisch relevante kruisreactiviteit met andere peulvruchten is beschreven, kan men zich afvragen of de route van sensibilisatie en de aard van de sensibiliserende peulvrucht van belang is bij het ontstaan van klinisch relevante kruisreactiviteit.