

UNIVERSITEIT GENT

FACULTEIT DIERGENEESKUNDE

Academiejaar 2015 – 2016

**VOORKOMEN EN RISICO'S VAN DIERLIJKE ALLERGENEN IN DE VOEDING**

Door

Lindsay VAN GILS

Promotor: Dr. Gerty Vanantwerpen  
Mede-promotor: Prof. Dr. Lieven De Zutter

Literatuurstudie in het  
kader van de Masterproef

© 2016 *Lindsay van Gils*

*Universiteit Gent, haar werknemers of studenten bieden geen enkele garantie met betrekking tot de juistheid of volledigheid van de gegevens vervat in deze masterproef, noch dat de inhoud van deze masterproef geen inbreuk uitmaakt op of aanleiding kan geven tot inbreuken op de rechten van derden.*

*Universiteit Gent, haar werknemers of studenten aanvaarden geen aansprakelijkheid of verantwoordelijkheid voor enig gebruik dat door iemand anders wordt gemaakt van de inhoud van de masterproef, noch voor enig vertrouwen dat wordt gesteld in een advies of informatie vervat in de masterproef.*

## **VOORWOORD**

Ik dank mijn promotor Dr. Gerty Vanantwerpen voor de tussentijdse beoordelingen en verbeteringen van mijn literatuurstudie. Met name de snelle responsen en duidelijke feedback heb ik zeer gewaardeerd.

Daarnaast wil ik mijn mede-promotor Prof. Dr. Lieven de Zutter bedanken voor het lezen en beoordelen van mijn literatuurstudie.

Als laatste wil ik graag mijn familie bedanken voor het nalezen van mijn literatuurstudie.

## INHOUDSOPGAVE

SAMENVATTING.....	1
INLEIDING.....	2
1. ACHTERGROND .....	3
1.1 PREVALENTIE .....	4
1.2 VOEDSELALLERGIE: DE VERSCHILLENDE SOORTEN .....	4
1.3 ORALE TOLERANTIE .....	4
1.4 PATHOGENESE.....	5
1.5 RISICOFACTOREN.....	6
2. DIERLIJKE VOEDSELALLERGENEN .....	7
2.1 PARVALBUMINE EN VIS ALLERGENEN .....	7
2.2 TROPOMYOSINE EN ANDERE SCHAALDIER ALLERGENEN .....	7
2.3 MELK ALLERGENEN .....	7
2.4 EI ALLERGENEN.....	8
2.5 VLEES ALLERGENEN .....	8
3. SYMPTOMEN.....	9
3.1 IgE-GEMEDIEERDE VOEDSELALLERGIE .....	9
3.1.1 Urticaria en angio-oedeem .....	9
3.1.2 Respiratoire symptomen .....	9
3.1.3 Gastro-intestinale symptomen .....	9
3.1.4 Voedsel-geïnduceerde anafylaxie .....	10
3.2 NIET IgE-GEMEDIEERDE VOEDSELALLERGIE .....	10
3.2.1 Voedseleiwit-geïnduceerde proctocolitis .....	10
3.2.2 Voedseleiwit-geïnduceerde enterocolitis syndroom.....	10
3.2.3 Voedseleiwit-geïnduceerde pulmonaire hemosiderosis (Heiner syndroom).....	10
3.2.4 Atopische dermatitis .....	10
4. DIAGNOSE.....	12
5. MANAGEMENT EN BEHANDELING .....	13
5.1 WETGEVING ETIKETTERING.....	13
5.2 MEDICATIE.....	14
5.3 HULPVERLENING.....	14
5.4 VERWIJZING NAAR EEN ALLERGOLOOG .....	15
5.5 ALLERGIE-SPECIFIEKE IMMUNOTHERAPIE .....	15
BESPREKING .....	16
LITERATUURLIJST .....	18

## **SAMENVATTING**

Een voedselallergie is een reactie van het lichaam die ontstaat na herhaaldelijke blootstelling aan een bepaalde voedselcomponent en wordt gemedieerd door een specifieke immuunreactie. Deze voedselcomponenten die een voedselallergie kunnen veroorzaken worden allergenen genoemd. Er bestaan naast synthetische zowel plantaardige als dierlijke voedselallergenen. De laatste jaren is er een toename van het aantal personen met een voedselallergie, waarbij de symptomen kunnen variëren van lokaal oedeem tot de dood. Omdat er een breed scala aan symptomen mogelijk is, wordt het stellen van een éénduidige diagnose bemoeilijkt. Op dit moment is de enige methode voor bevestiging van een voedselallergie de placebo gecontroleerde, dubbelblinde provocatietest. Het is zeer belangrijk dat er een onderscheid gemaakt wordt tussen een voedselallergie en andere niet-immuun gemedieerde oorzaken van dezelfde symptomen, zoals voedselintoleranties. Omdat er op dit moment nog geen éénduidige behandeling is voor voedselallergie, wordt deze grotendeels beperkt tot het identificeren van de voedselallergenen en eliminatie ervan uit het dieet. Naast eliminatie uit het dieet speelt preventie middels communicatie naar de patiënten een belangrijke rol. Deze communicatie gebeurt onder andere via etikettering van potentiële allergenen op voedingsmiddelen. Sinds december 2014 is het etiketteren van 14 verschillende allergenen op voedingsmiddelen wettelijk verplicht in de Europese Unie.

**Sleutelwoorden: Allergie – Anafylaxie – Dierlijk – Immuunrespons – Intolerantie**

## INLEIDING

Hoewel voeding een belangrijke rol speelt in de huidige samenleving, kan het in sommige gevallen de gezondheid van de mens schaden. Het aantal voedselallergieën lijkt de afgelopen jaren te zijn gestegen<sup>1</sup>. Naar schatting komt deze vorm van allergie in ontwikkelde landen op dit moment bij 4 tot 8% van de kinderen en bij 5% van de volwassenen voor<sup>2,3</sup>. Deze stijgende lijn kan te maken hebben met veranderingen in de levensomstandigheden, zoals de steeds striktere hygiënemaatregelen bij neonati. Daarnaast wordt er steeds meer gereisd, wat contact met nieuwe voedselproducten en het ontwikkelen van andere eetgewoonten vergroot<sup>4</sup>.

Negatieve reacties van het lichaam tegenover voedsel kunnen optreden, waarbij een onderscheid gemaakt moet worden tussen een voedselallergie en een voedselintolerantie. De reacties op een voedselallergie zijn van immunologische aard en treden elke keer opnieuw op na inname van het voedselallergeen, terwijl reacties op een voedselintolerantie niet-immuun gemedieerd zijn en vaak ontstaan door metabole stoornissen, hoewel ze ook een farmacologische of toxische oorzaak kunnen hebben<sup>5</sup>. Bij metabole stoornissen in het geval van voedselintolerantie kunnen enzymen niet of in te geringe mate aanwezig zijn, waardoor enzym-specifieke producten niet kunnen worden verteerd. Dit is onder andere het geval bij mensen met een lactose intolerantie, waarbij door een lactase deficiëntie geen lactose kan worden afgebroken<sup>6</sup>.

Een voedselallergie wordt uitgelokt door herhaaldelijk contact met allergenen (eiwitten of glycoproteïnen) in de voeding en wordt gemedieerd door een specifieke immuunreactie<sup>7</sup>. Hoewel ieder voedselproduct in theorie in staat is een voedselallergie te veroorzaken, wordt dit in de praktijk beperkt door slechts een kleine groep voedselcomponenten. Bij kinderen komt een allergie tegen melk, eieren, tarwe, vis, soja en pinda's het meest voor terwijl volwassenen het meest frequent reageren tegen vis, schelpdieren en fruit<sup>8</sup>.

## 1. ACHTERGROND

### 1.1 PREVALENTIE

Hoewel er reeds veel schattingen zijn gedaan, wordt het bepalen van het exact aantal personen die lijden aan voedselallergieën door verschillende factoren bemoeilijkt. Niet alleen zijn er beperkingen verbonden aan de diagnostiek (de standaard test (de dubbelblinde placebo-gecontroleerde provocatietest) is tijdrovend, duur en kan ernstige reacties uitlokken), ook worden er verschillende definities gebruikt voor de term voedselallergie. Volgens professor Bengt Björkstén van het Karolinska Instituut in Stockholm verschilt deze gebruikt door de bevolking van de definitie die medici hanteren en wordt daarenboven beïnvloed door culturele en sociale verschillen. “Er zijn nog steeds te veel situaties waarin mensen niet erkennen dat voedselallergie een medische aandoening is en niet een voor- of afkeur voor voedsel” zegt Anna Muñoz-Furlong, oprichter van de Food Allergy & Anaphylaxis Network. Het aantal voedselallergieën kan daarnaast overschat worden doordat mensen het verwarren met voedselintoleranties en voedselvergiftigingen.

Hoewel de precieze data ontbreken, geloven veel wetenschappers dat er een stijgende lijn is in het aantal voedselallergieën en ook het aantal allergenen per patiënt<sup>9</sup>. Een rapport van het National Center for Health Statistics toont aan dat tussen 1997 en 2007 het aantal kinderen met een voedselallergie is toegenomen met ongeveer 18%<sup>10</sup>.

Toch denkt Muñoz-Furlong dat dit een onderschatting is van de werkelijke waarde, omdat informatie beperkt wordt door het aantal onderzoeken dat uitgevoerd wordt. Bij gebrek aan data wordt door onderzoekers vaak het aantal meldingen van anafylaxie (een ernstige systemische reactie van het lichaam op een allergeen) gebruikt. Hoewel dit aantal meldingen sterk is gestegen, is het niet duidelijk of dit ook een even grote stijging inhoudt van voedselallergieën, of dat het slechts een reflectie is van toegenomen bewustzijn van voedselallergieën. Ook de kwaliteitsverbetering in de zorg moet worden meegenomen in deze overweging. Verder moet er rekening gehouden worden dat deze onderzoeken gebaseerd worden op patiënten die in het ziekenhuis belanden, terwijl zij waarschijnlijk maar een klein gedeelte uitmaakt van de totale populatie die lijdt aan voedselallergie.

Zolang de omvang van het probleem niet exact gekend is, blijven overheden en gezondheidsorganisaties zich vaak eerder reactief dan proactief opstellen. Toch worden er van verschillende kanten initiatieven genomen, waaronder door het project EuroPrevall. Dit project werd opgezet in 2005 met €14 miljoen startgeld van de Europese Unie, met als doel diagnostische middelen te ontwikkelen en epidemiologische studies uit te voeren<sup>9</sup>.

## 1.2 VOEDSELALLERGIE: DE VERSCHILLENDE SOORTEN

Voedselallergieën kunnen worden onderverdeeld in immunoglobuline E (IgE)-gemedieerde reacties, niet-IgE-gemedieerde reacties en een mix tussen IgE- en niet-IgE-gemedieerde reacties.

- Een IgE-gemedieerde reactie is de meest voorkomende vorm van voedselallergie en wordt ook wel de 'echte voedselallergie' genoemd. Deze reacties kunnen onderverdeeld worden in onmiddellijke gastro-intestinale overgevoelighedsreacties en het orale allergie syndroom (OAS). Bij overgevoelighedsreacties van het onmiddellijke type zijn de letsels gegeneraliseerd (anafylaxie), of gelokaliseerd ter hoogte van de huid, de luchtwegen of het gastro-intestinaal stelsel en treden binnen enkele minuten op. Bij het OAS zijn de letsels daarentegen gelokaliseerd ter hoogte van mucosale oppervlakten op plaats van antigeencontact, waarbij de symptomen optreden binnen minuten tot uren na inname van het voedsel.
- Niet-IgE-gemedieerde overgevoelighedsreacties worden ook wel voedsleiwit enteropathieën genoemd. Eén van de meest voorkomende vormen is voedsleiwit enterocolitis waarbij er niet-specifieke villusatrofie en ontsteking van de darmwand optreedt.
- De gemixte vorm van IgE- en niet-IgE-gemedieerde reacties bestaat uit een infiltratie van eosinofielen in de darmen zonder bijkomende ontstekingscellen<sup>11</sup>.

## 1.3 ORALE TOLERANTIE

Het humaan immuunsysteem beschermt het lichaam tegen infecties door onderscheid te maken tussen lichaamseigen (self) en lichaamsvreemde (nonself) eiwitten. Hoewel iedereen dagelijks wordt blootgesteld aan 'nonself' eiwitten, wordt niet bij iedereen een allergische immunrespons opgewekt. Dit komt door het optreden van tolerantie op de plaatsen in het lichaam die het meest in contact komen met deze lichaamsvreemde stoffen<sup>12</sup>. Deze aanpassing van het lichaam om niet tegen elk binnentredend potentieel allergeen te reageren met een allergische immunrespons ontstaat door herhaaldelijke blootstelling van antigenen via orale inname, en wordt veroorzaakt door meerdere factoren<sup>13</sup>. Het gastro-intestinaal stelsel vormt met een oppervlakte van zo'n 300m<sup>2</sup> een fysische barrière tegen antigenen via een mucuslaag gelegen op de epitheelcellen<sup>14</sup>. Naast deze mucuslaag bevindt zich in de darmwand secretair IgA (sIgA) dat bindt aan de voedsleiwitten om zo te voorkomen dat potentiële antigenen geabsorbeerd worden in het intestinale epitheel<sup>15</sup>. Door maagzuur en verteringsenzymen zijn de nonself eiwitten bovendien al voor een deel verteerd, wat ook een rol speelt in het ontwikkelen van tolerantie<sup>16</sup>. Tenslotte zorgt de darmperistaltiek ervoor dat er minder kans is voor allergenen om in contact te raken met het darmepitheel.

Toch zullen een aantal voedselallergenen ondanks de genoemde barrières het epitheel van de darmwand bereiken.

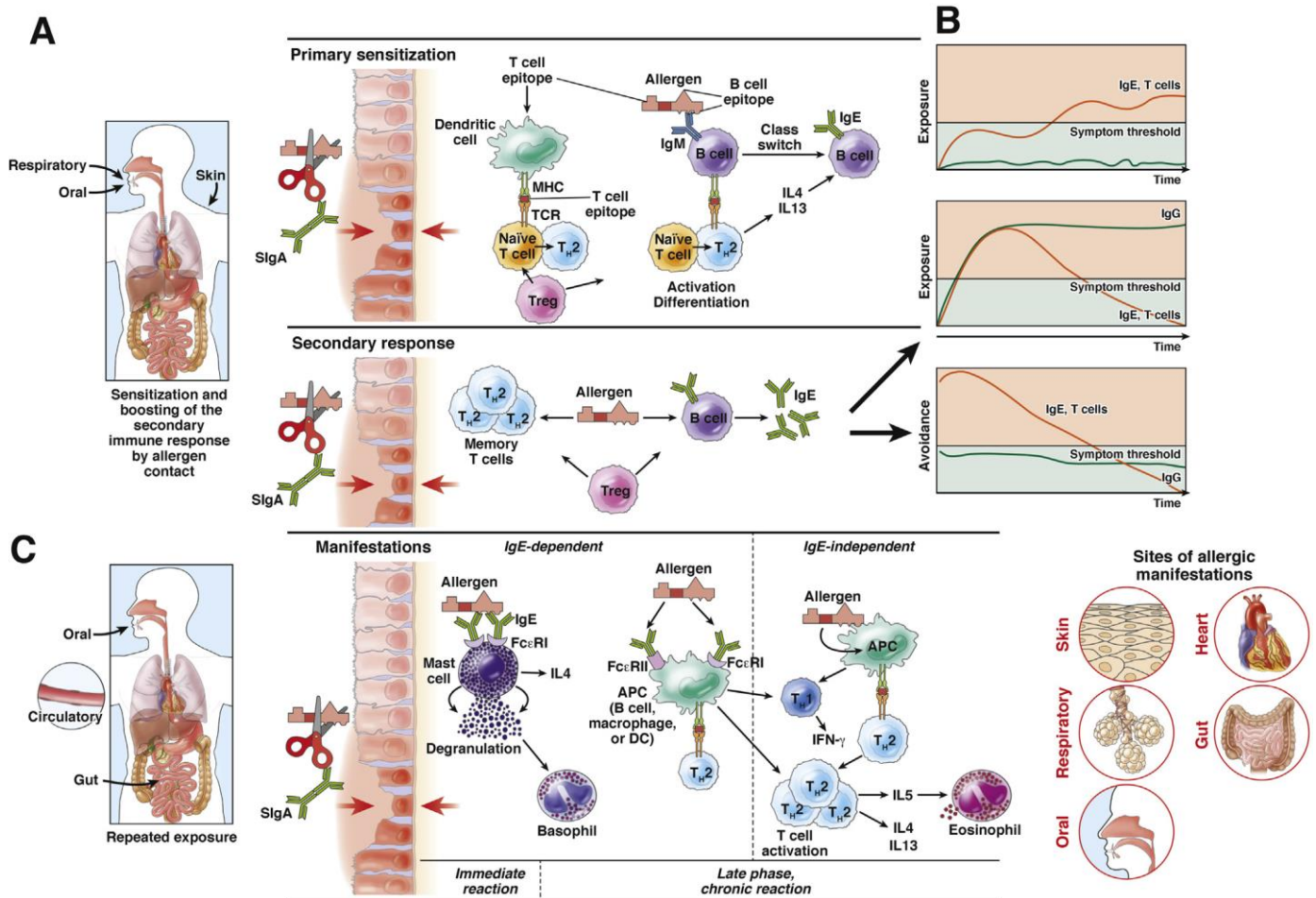


Er zijn drie gespecialiseerde lymfoïde cellen die de antigenen vervolgens vanuit de darmmucosa kunnen verwerken: microfold (M) cellen, intestinale epitheliale cellen en dendritische cellen. M-cellen, gelokaliseerd in het domein epitheel van de Peyerse platen en ander darm-geassocieerd lymfoïd weefsel, leveren de gecapteerde antigenen over aan dendritische cellen. Intestinale epitheliale cellen doen dit op een gelijkaardige manier via translocatie van het antigeen vanuit het lumen<sup>17</sup>. Dendritische cellen migreren vervolgens met de verzamelde antigenen naar de mesenterische lymfeknopen, waar ze deze via hun Major Histocompatibility Complex (MHC) II presenteren aan naïeve CD4+ T-cellen, die zo gestimuleerd worden tot de vorming van regulatoire T-cellen om uiteindelijk een tolerogene respons te vormen. Er is dan een actieve inhibitie van de immuunrespons met tolerantie als gevolg<sup>18-20</sup>.

#### 1.4 PATHOGENESE

De inhibitie van de immuunrespons treedt echter niet op bij allergische individuen. In hun geval zullen de dendritische cellen evenals bij niet allergene mensen via MHCII antigenen presenteren aan naïeve T-cellen<sup>21</sup>. Deze naïeve T-cellen zullen echter onder invloed van interleukine (IL) 4, geproduceerd door de antigen presenterende dendritische cel, T helper 2 cellen (Th2) worden (en geen T-regulatoire cel), die via MHCII kunnen binden aan B-cellen die hetzelfde antigeen gebonden hebben. Er zal nu een immunoglobuline-switch optreden van IgM en IgG (geproduceerd door de B-cel) naar IgE, onder invloed van interleukines (IL4, IL13) geproduceerd door deze Th2-cel<sup>22</sup>. Deze primaire immuunrespons wordt sensitisatie genoemd. Wanneer het lichaam voor de tweede keer in aanraking komt met hetzelfde antigeen, treedt er een secundaire immuunrespons op. Hierbij kunnen memorie Th2-cellen, die gevormd worden tijdens de sensitisatiefase, direct B-cellen stimuleren om snel en veel IgE te produceren. Wanneer circulerend IgE bindt aan de FcεRI receptor van mastcellen en basofielen, en tegelijkertijd verbonden is met het allergeen, degranuleren de mastcellen met vrijstelling van pro-inflammatoire mediators (o.a. histamine en pro-inflammatoire cytokines) wat klinische symptomen geeft in het individu<sup>23</sup>. Een overzicht van sensitisatie en de secundaire immuunrespons is te zien in figuur 1.

Hoewel het lichaam dus beschikt over een passieve en actieve barrière tegen vreemde antigenen, is de efficiëntie van de mucosale barrière bij pasgeborenen en jonge kinderen niet optimaal. Er zijn bij deze individuen bepaalde systemen die nog niet volledig ontwikkeld zijn, zoals de activiteit van sommige enzymen. Ook is de secretie van IgA tot de leeftijd van vier jaar nog niet volledig ontwikkeld. Deze onrijpheid zou dus een rol kunnen spelen in de verhoogde frequentie van zowel gastro-intestinale infecties als voedselallergieën in de eerste levensfase<sup>24</sup>.



Figuur 1: Pathogenese en manifestaties tijdens een allergische respons (uit Valenta R, Hochwallner H, Birgit L, Pahr S., 2015).

## 1.5 RISICOFACTOREN

Een belangrijke risicofactor voor het ontwikkelen van een voedselallergie is genetische predispositie. Uit een studie bij 1-jarige kinderen met een voedselallergie is gebleken dat het risico voor de ontwikkeling van zo'n allergie met 40% toeneemt wanneer er één direct familielid een allergie heeft en met 80% wanneer twee directe familieleden een allergie hebben<sup>25</sup>. Personen met een Aziatische en niet-Spaanse Zwarte etniciteit<sup>26</sup> hebben ook een verhoogd risico op het ontwikkelen van voedselallergieën. Daarenboven komen voedselallergieën meer voor bij jongens dan bij meisjes. Tot slot spelen dieetfactoren een rol. Het langer bakken van eieren op een hogere temperatuur zou een daling geven van de allergeniciteit<sup>27, 28</sup>.

## 2. DIERLIJKE VOEDSELALLERGENEN

Er zijn inmiddels een groot aantal voedselallergenen geïdentificeerd. Er zijn echter maar een beperkt aantal dierlijke eiwitfamilies die in staat zijn om IgE-gemedieerde reacties op te wekken<sup>29</sup>. Hoe sterker het eiwit lijkt op humane eiwitten, hoe minder allergene deze is. Dit duidt erop dat het nodig is voor eiwitten om herkend te worden door het lichaam als lichaamsvreemd (nonself), voordat ze een immuunrespons kunnen initiëren. Er geldt dus dat een lage gelijkenis met humane analogen nodig is om immunogeen te zijn<sup>30</sup>. Daarenboven blijkt dat een allergische reactie vaak niet voortkomt uit overgevoeligheid voor één, maar voor meerdere allergenen<sup>31</sup>. De belangrijkste dierlijke voedselallergenen bevinden zich in vis, schelpdieren, melk en ei.

### 2.1 PARVALBUMINE EN VISALLERGENEN

Bij 90% van de personen met een visallergie is parvalbumine verantwoordelijk voor de allergische reactie<sup>32,33</sup>. Dit eiwit heeft meerdere functies en speelt onder andere een rol in de spiercontractie –en relaxatiecyclus, calciumbuffering en signaaltransductie. Omdat er verschillende isovormen van dit eiwit bestaan binnen één vissoort en een allergische patiënt tegen de ene isovorm sterker reageert dan de andere, is het soms moeilijk om een visallergie vast te stellen en een allergeen te detecteren<sup>34</sup>. Allergische reacties kunnen naast deze veroorzaakt door visallergenen ook veroorzaakt worden door bepaalde contaminanten, zoals van de parasiet *Anisakis simplex*. Deze reactie kan ontstaan ondanks dat de vis goed bereid is, doordat de parasitaire eiwitten bestendig zijn tegen verhitting. Het is dan ook mogelijk dat er in zo'n geval een vals positieve diagnose gesteld wordt van visallergie<sup>35</sup>. Naast parvalbumine zijn er nog andere visallergenen bekend, waaronder enzymen als  $\beta$ -enolase<sup>36</sup> en aldolase<sup>37</sup>.

### 2.2 TROPOMYOSINE EN ANDERE SCHAALDIER ALLERGENEN

Tropomyosine is een hittebestendig IgE reactief allergeen<sup>38</sup> en de belangrijkste bron van voedsel gerelateerde allergische reacties bij schaaldieren. Binnen deze klasse draagt de garnaal de grootste verantwoordelijkheid. Het allergeen wordt ook gevonden in weekdieren zoals oesters, slakken en inktvissen. Naast tropomyosine is ook argininekinase een schaaldier allergeen, dat kruisreactiviteit geeft tussen de verschillende schaaldieren en tussen schaaldieren en insecten. Schaaldier allergieën worden vaak waargenomen bij mensen met allergische rhinitis en asthma<sup>39</sup>.

### 2.3 MELK ALLERGENEN

Melkallergie is de meest voorkomende voedselallergie bij kinderen en ontstaat het meest frequent in het eerste levensjaar. Het voorkomen loopt op tot 2,5%, wanneer zowel IgE- als niet-IgE-gemedieerde reacties meegerekend worden<sup>40</sup>. Er zijn twee groepen van koemelkeiwitten die van klinisch belang zijn: caseïne en wei-eiwitten. Caseïne bevat vier fracties ( $\alpha_{s1}$ ,  $\alpha_{s2}$ ,  $\beta$ ,  $\kappa$ ) waarvan de  $\alpha$ - en de  $\kappa$ -caseïnes het meest frequent een allergie veroorzaken. Ook bij inname van geiten- of schapenmelk is het mogelijk dat een allergische patiënt reacties vertoont, omdat er grote immunologische gelijkenissen zijn tussen de eiwitten van koeien, geiten en schapen<sup>41-43</sup>.

## 2.4 EI ALLERGENEN

Ei allergie is met een voorkomen van 1,3% tot 1,6% ook een veel voorkomende IgE-gemedieerde voedselallergie<sup>44</sup>. Deze allergie ontstaat net als melkallergie voornamelijk tijdens het eerste levensjaar<sup>45</sup>. Het eiwit van kippeneieren bestaat grotendeels uit vier allergenen: ovomucoid, ovalbumine, ovotransferrine en lysozome C<sup>46</sup>. Naast deze allergenen bevindt zich een minder IgE-reactief eiwit in zowel het eiwit als het eigeel, namelijk het riboflavine-bindend proteïne<sup>47</sup>. Het voornaamste allergeen in eigeel is  $\alpha$ -livetine, dat ook aanwezig is in het bloed en de veren van vogels<sup>44,48</sup>.

## 2.5 VLEES ALLERGENEN

Vlees van met name varkens, runderen en lammeren bevat een carbohydraat antigeen galactose- $\alpha$ -1,3-galactose (alfa-gal) dat een vertraagde allergische reactie kan veroorzaken. Daarnaast kan het bovine serum albumine, dat aanwezig is in koemelk, kalfs- en rundvlees een allergische reactie induceren<sup>49</sup>.

### 3. SYMPTOMEN

Symptomen van een voedselallergie variëren naargelang de reactie al dan niet IgE-gemedieerd is en kunnen optreden in verschillende orgaansystemen. De hoeveelheid ingenomen allergeen, de mogelijkheid van het allergeen om zich te beschermen tegen vertering en de epitheliale barrière vormen daarnaast ook factoren die de ernstigheid van symptomen beïnvloeden<sup>50</sup>. De meest voorkomende symptomen bij een voedselallergie zijn huidreacties, gastro-intestinale- en respiratoire reacties. Daarnaast kunnen neurologische en systemische reacties (anafylaxie) zich voordoen, maar deze worden minder frequent gezien. Bij een IgE-gemedieerde allergie zal IgE na sensitisatie en heropname van het voedselallergeen binden aan mastcellen en basofielen, waarbij direct gevormde mediators worden vrijgesteld (o.a. histamine). Deze zorgen voor een acuut optreden van symptomen binnen enkele minuten tot twee uur na inname van het voedselallergeen. In sommige gevallen worden er naast gevormde ook nieuw gevormde mediators vrijgesteld (o.a. leukotriënen), waardoor de reactie iets vertraagd is en de symptomen enkele uren na inname optreden. De symptomen van allergische reacties op vlees treden niet snel op (vier tot zes uur na inname), omdat het enige tijd kost om het carbohydrate antigeen te verwerken en/of verteren<sup>49</sup>. Reacties op een niet-IgE-gemedieerde voedselallergie treden vertraagd op en zijn meer chronisch van aard, omdat deze gemedieerd worden door T-cellen.

#### 3.1 IgE-GEMEDIEERDE VOEDSELALLERGIE

##### 3.1.1 Urticaria en angio-oedeem

Zowel urticaria als angio-oedeem ontstaan door kruisreactiviteit van voedsel-specifiek IgE met cutane mastcellen die degranuleren met vrijstelling van pro-inflammatoire mediators. Door de voedselinname na te gaan kunnen andere oorzaken van deze symptomen uitgesloten worden. Indien de urticaria (ook wel galbulten of netelroos genoemd) langer dan zes weken aanwezig zijn (chronische vorm), is een voedselallergie minder waarschijnlijk<sup>51</sup>. Hoewel deze symptomen meestal ontstaan na orale inname en dus veralgemeend optreden, kunnen er ook lokale letsels optreden via huidcontact met het voedselallergeen. De meeste dierlijke allergenen die deze letsels veroorzaken bevinden zich in melk, ei, vis en schelpdieren. Lokale contact urticaria kunnen naast deze voedselcomponenten ook door rauw vlees worden uitgelokt<sup>52</sup>.

##### 3.1.2 Respiratoire symptomen

Rhinoconjunctivitis en bronchospasmen worden bijna alleen gezien bij patiënten met anafylaxie (zie 3.1.4). Andere respiratoire symptomen zijn onder andere niezen, nasale jeuk en hoesten. Deze symptomen gaan bijna altijd gepaard met aandoeningen ter hoogte van het oog, zoals tranenvloei en perioculaire pruritis<sup>53</sup>.

##### 3.1.3 Gastro-intestinale symptomen

Gastro-intestinale symptomen komen vrijwel alleen voor bij een anafylaxie. De symptomen kunnen worden onderverdeeld in deze afkomstig van het bovenste gedeelte van het gastro-intestinaal (GI) stelsel (misselijkheid, braken en/of abdominale pijn) die vaak binnen minuten tot enkele uren na inname

optreden, en deze afkomstig van het onderste deel van het GI stelsel (kramp en diarree) die pas na twee tot zes uur optreden<sup>54</sup>.

#### 3.1.4 Voedsel-geïnduceerde anafylaxie

Een systemische allergische reactie kan ernstige gevolgen hebben en zelfs leiden tot de dood van het individu<sup>55</sup>. De dierlijke allergenen die in de VS het meest gezien werden als oorzaak van niet fatale anafylaxie zijn afkomstig van vis en schelpdieren<sup>56</sup>, terwijl koemelk allergenen het frequentst als oorzaak van fatale anafylaxie werd beschreven<sup>57-59</sup>. Symptomen ontstaan door de snelle vrijstelling van een groot aantal allergische mediators in de bloedbaan, waaronder histamine, platelet-activating factor, prostaglandine D<sub>2</sub>, IL-6 en tumor necrosis factor alfa<sup>60</sup>. Tot 90% van de patiënten met anafylaxie vertonen urticaria, angio-oedeem en/of rhinocunjunctivitis. Daarnaast zijn de meest voorkomende aangetaste orgaan-systemen het respiratoir stelsel, het gastro-intestinaal stelsel en het cardiovasculair systeem<sup>61</sup>. Risicofactoren voor een fatale afloop zijn leeftijd (adolescenten en jongvolwassenen hebben een verhoogde kans), condities die comorbide zijn (asthma) en een vertraagde afgifte van adrenaline<sup>62-64</sup>.

### 3.2 NIET IgE-GEMEDIEERDE VOEDSELALLERGIE

#### 3.2.1 Voedseiwit-geïnduceerde proctocolitis

Allergische proctocolitis komt vaak voor bij baby's tussen de twee en acht weken oud die borstvoeding krijgen<sup>65</sup>. De symptomen die hierbij optreden zijn mucus en bloed in de feces en een verhoogde drang tot defecatie. De allergenen die meestal afkomstig van koemelk of eieren komen bij de baby terecht na opname van de moeder en uitscheiding via de melk<sup>66</sup>.

#### 3.2.2 Voedseiwit-geïnduceerde enterocolitis syndroom

Deze aandoening wordt gezien bij baby's jonger dan negen maanden die koemelk krijgen<sup>5,54,67</sup>, maar ook allergenen afkomstig van ei en pluimvee kunnen deze vorm van allergie veroorzaken<sup>68</sup>. De symptomen hierbij zijn herhaaldelijk braken en diarree, wat leidt tot snelle dehydratatie en sufheid, met daarnaast slechte groei, anemie en hypoproteïnemie<sup>69</sup>.

#### 3.2.3 Voedseiwit-geïnduceerde pulmonaire hemosiderosis (Heiner syndroom)

Het Heiner syndroom komt voor bij kinderen tussen de vier en 29 maanden en wordt meestal geassocieerd met de inname van koemelk eiwitten. De complicaties zijn terugkerende longontstekingen, pulmonaire hemosiderosis (ijzeropstapeling in de longen), anemie door ijzertekort en het niet kunnen schreeuwen<sup>70</sup>.

#### 3.2.4 Atopische dermatitis

Atopische dermatitis geeft zowel niet-IgE-gemedieerde reacties als gemixte IgE-gemedieerde reacties. Kinderen vertonen een chronische pruritische huiduitslag op plekken van de huid die gebogen worden, zoals de polsen en de enkels. De meest voorkomende dierlijke allergenen die bij deze aandoening

betrokken zijn, bevinden zich in melk en eieren. Wanneer de allergenen worden verwijderd uit het dieet, verdwijnen de symptomen vaak binnen een paar weken<sup>71</sup>.

Voor alle vormen van voedselallergie geldt dat het klinisch beeld door de jaren heen kan veranderen. Bij sommige patiënten kunnen door anatomische en functionele veranderingen in de organen de symptomen verdwijnen, maar er kunnen ook nieuwe symptomen bijkomen<sup>5,72</sup>.

## 4. DIAGNOSE

Bij verdenking van een voedselallergie is het belangrijk om eerst de patiënt te vragen naar zijn of haar medische geschiedenis, alsook om een lichamelijk onderzoek uit te voeren<sup>54,74</sup>. Tijdens de anamnese dient gevraagd te worden naar dieethistorie, welk voedsel is ingenomen, de aard en duur van de symptomen en de behandelingen die al zijn uitgevoerd<sup>75</sup>. Een patiënt met anafylactische symptomen is sterk verdacht van een IgE-gemedieerde voedselallergie. Hierbij hangt de ernst van symptomen en het tijdstip van optreden af van omstandigheden als inspanning (bij inspannings-geïnduceerde anafylaxie), het type voedsel (rauw of gekookt) en de hoeveelheid ingenomen voedsel<sup>76</sup>. Het is wel noodzakelijk om alle andere aandoeningen die aanzien kunnen worden voor IgE-gemedieerde voedselallergie (medicatie of insectenbeten, metabole stoornissen (lactose intolerantie), virale infecties, reacties op voedseladditieven) uit te sluiten<sup>54</sup>.

Voor de diagnose van voedselallergie is de gouden standaard de dubbelblinde, placebo-gecontroleerde voedselprovocatie. Er worden op twee verschillende dagen voedingsmiddelen toegediend, waaraan op een van beide dagen het verdachte allergeen is toegevoegd. Hierbij weet zowel de patiënt als de behandelend arts niet in welke van de twee testdiëten het allergeen zit waardoor dit de meest betrouwbare resultaten oplevert<sup>73</sup>.

Bijkomende diagnostische testen kunnen als ondersteuning dienen bij het stellen van de diagnose. Voorbeelden hiervan zijn de huidpriktest en serumtesten<sup>77</sup>. De huidpriktest heeft als voordeel dat deze snel uitgevoerd kan worden en relatief goedkoop is. Er wordt een kleine hoeveelheid allergeen in de epidermis gebracht, waarna er een allergische reactie optreedt door histamine vrijstelling uit epidermale mastcellen. Na 15 minuten wordt de omvang van deze reactie vergeleken met de positieve (histamine) controle en de negatieve (zoutoplossing) controle. Het nadeel van deze test is dat de patiënt van tevoren geen antihistaminica ingenomen mag hebben en de test beïnvloed kan worden door huidaandoeningen zoals eczeem. Daarnaast wordt de specificiteit van deze test geschat op ongeveer 50% waardoor de huidpriktest niet gebruikt kan worden als standaard 'screening' voor allergische individuen. Bij serumtesten worden serum IgE (sIgE) niveaus gemeten, wat door verschillende methoden kan worden uitgevoerd. Deze testen genieten de voorkeur op de huidpriktest, omdat deze wel uitgevoerd kunnen worden bij patiënten die antihistaminica gebruiken en de sIgE niveaus langdurig hoog blijven. Belangrijk is dat zowel voor de huidpriktest als de serumtest geldt dat een positieve uitslag niet altijd correleert met de ernst van symptomen. Het is daarom nodig om iedere test te interpreteren in de context van de klinische geschiedenis van de patiënt<sup>54</sup>.

Voor de diagnose van een niet-IgE-gemedieerde voedselallergie, of wanneer bijkomende onderzoeken van een IgE-gemedieerde allergie geen uitsluitel geven voor de diagnose, kan men gebruik maken van voedseleliminatie en -herintroductie. Na eliminatie van verdachte voedselallergenen worden ze één voor één met een interval van 6 weken geherintroduceerd en worden de symptomen geregistreerd<sup>78</sup>.



## 5. MANAGEMENT EN BEHANDELING

Door het ontbreken van een eenduidige behandeling van een voedselallergie, zijn de diagnose en het management beperkt tot het identificeren van voedselallergenen (te vinden op het etiket; zie 5.1 'wetgeving etikettering') en eliminatie ervan uit het dieet<sup>54</sup>. Eliminatie houdt in dat het allergeen tijdelijk wordt vermeden uit het dieet, met vervanging ervan door een gelijkaardig ingrediënt<sup>79</sup>. De periode van eliminatie die nodig is voor de behandeling varieert per persoon en is afhankelijk van onder andere de leeftijd van de patiënt, de hoeveelheid aangetaste organen, de type allergie (IgE-gemedieerd, niet IgE-gemedieerd of de gemixte vorm) en de predispositie (familieleden met atopie)<sup>80</sup>. Bij klinische verbetering is het noodzakelijk dat (na een periode van minimaal 6 maanden) de patiënt beoordeeld wordt op de ontwikkeling van tolerantie. Dit wordt gedaan op basis van een voedseltest, waarbij het geëlimineerde allergeen opnieuw wordt toegevoegd aan het dieet<sup>81,82</sup>.

### 5.1 WETGEVING ETIKETTERING

Er zijn regionale verschillen rondom het aantal allergenen dat als potentieel gevaarlijk wordt beschouwd. De Codex Alimentarius (referentie van de Food and Agriculture Organization van de Verenigde Naties) en de World Health Organization (WHO) bevelen aan om acht potentiële allergenen te vermelden op voorverpakt voedsel: vis, schaaldieren, eieren, melk, noten, aardnoten, sulfaten en granen die gluten bevatten. Iedere nationale overheid mag zelf beslissen of etikettering aanbevolen of verplicht is. In Japan is het bijvoorbeeld verplicht om slechts vijf allergenen te vermelden op het etiket, waarnaast er 19 aanbevolen worden te etiketteren<sup>8</sup>.

Volgens de Europese wetgeving moeten op de etiketten van voedingsmiddelen de volgende 14 allergene stoffen duidelijk worden vermeld:

- Glutenbevattende granen (tarwe, rogge, gerst, haver, of de hybride soorten daarvan en producten op basis van glutenbevattende granen);
- Schaaldieren (kreeft, garnalen, krab) en producten op basis van schaaldieren;
- Eieren en producten op basis van eieren;
- Vis en producten op basis van vis;
- Aardnoten en producten op basis van aardnoten;
- Soja en producten op basis van soja;
- Melk en producten op basis van melk (inclusief lactose);
- Noten: amandelen, hazelnoten, walnoten, cashewnoten, pecannoten, paranoten, pistachenoten, macadamianoten en producten op basis van noten;
- Selderij en producten op basis van selderij;
- Mosterd en producten op basis van sesamzaad;
- Zwaveldioxide en sulfieten en concentraties van meer dan 10mg/kg of 10mg/l, uitgedrukt als SO<sub>2</sub>;
- Lupine en producten op basis van lupine;
- Weekdieren en producten op basis van weekdieren.

Wanneer er geen etiket aanwezig is, dienen de allergenen vermeld te worden met 'bevat' gevolgd door het allergeen. Ook voor niet-voorverpakte voedingsmiddelen is het sinds 13 december 2014 verplicht om deze allergenen te vermelden<sup>83</sup>.

De vermelding van deze allergene stoffen gebeurt ongeacht de concentratie van het allergeen (behalve voor sulfiet), de herkomst en de bewerking (bijvoorbeeld gebakken of rauw).

Tegengesteld aan het voorgaande is het niet wettelijk verplicht om kruisbesmetting te etiketteren. Kruisbesmetting kan optreden wanneer binnen een bedrijf meerdere producten worden bereid, waaronder allergenen, waardoor deze onbedoeld in een ander product terecht kunnen komen. De vermelding "kan sporen bevatten" is dus wel toegestaan, maar zeker niet verplicht<sup>84</sup>.

Voor meer informatie kan men gebruik maken van online databanken waarin de verschillende potentiële voedselallergenen vermeld worden. Voorbeelden hiervan zijn de 'Informall databank' van het Food Allergy Research and Resource Program<sup>85</sup>, die een onderverdeling maakt in verschillende categorieën, en de 'systemische allergenen nomenclatuur' die officieel goedgekeurd werd door de WHO en de IUIS (International Union of Immunological Societies). Bij deze laatste kan men zoeken in functie van de naam van het allergeen, de bron van het allergeen en de taxonomische groep waartoe het behoort<sup>86</sup>.

## 5.2 MEDICATIE

Eerstelijnsmedicatie voor anafylaxie is altijd adrenaline<sup>87</sup>. Omdat het moeilijk is om in te schatten welke patiënten een verhoogde kans hebben op het ontwikkelen van fatale of bijna fatale anafylaxie, is het aangewezen om elke patiënt met een IgE-gemedieerde voedselallergie adrenaline injecties voor te schrijven. Voor mildere symptomen kunnen ook tweedelijns medicijnen zoals albuterol of anti-histamines worden voorgeschreven, maar deze hebben in tegenstelling tot adrenaline geen directe invloed op mastcellen en basofielen<sup>54</sup>.

## 5.3 HULPVERLENING

Hoewel eliminatie van allergenen uit het dieet simpel lijkt, blijkt dit in praktijk nog steeds een uitdaging. In 1989 rapporteerden Bock en Atkins dat de helft van de kinderen met een voedselallergie binnen vijf jaar tijd een accidentele inname ondervindt en in 2000 werd daaraan toegevoegd dat de helft van de kinderen met een notenallergie binnen twee jaar tijd een accidentele inname ondervindt. Het risico van een onverwachte, mogelijk ernstige reactie op het eten van voedsel maakt patiënten angstig en zorgt voor een daling van de kwaliteit van leven<sup>54</sup>. Het is daarom belangrijk dat hulpverleners de patiënten en hun familie informeren over het herkennen en behandelen van anafylaxie. Het brede spectrum aan symptomen, gaande van enkele urticaria en keelpijn tot ernstige respiratoire problemen en een hartaanval, mag daarbij niet ontbreken. Omdat de symptomen in korte tijd kunnen verergeren, moeten deze in een vroeg stadium herkend worden en kan het beste op dit moment reeds adrenaline geïnjecteerd worden<sup>87</sup>.

#### 5.4 VERWIJZING NAAR EEN ALLERGOLOOG

Wanneer een patiënt wordt verdacht van het hebben van een voedselallergie, moet deze worden doorverwezen naar de allergoloog. Deze specialist kan de diagnose bevestigen met bijkomende testen en kan anafylaxie behandelen in de kliniek. Daarnaast kan de allergoloog inschatten of er een mogelijkheid is tot de ontwikkeling van tolerantie tegenover het voedselallergeen en het onder controle houden van comorbide aandoeningen (atopische dermatitis, astma,...). Deze laatste komen vaak voor bij kinderen met een voedselallergie.

#### 5.5 ALLERGIE-SPECIFIEKE IMMUNOTHERAPIE

Naast de genoemde maatregelen voor de behandeling van voedselallergie wordt er op dit moment een allergie-specifieke immuuntherapie ontwikkeld waarvan het gebruik enkel onder toezicht van onderzoekers aangeraden wordt<sup>5</sup>. Het doel van deze immuuntherapie is desensitisatie van de patiënt. Hiermee wordt bedoeld dat de drempelwaarde van allergeenreactie van de patiënt verhoogd wordt tijdens deze therapie. Er zijn bijkomende studies nodig om de precieze mechanismen, veiligheid en effectiviteit van deze immuuntherapie te begrijpen, voordat deze routinematig gebruikt kan worden.

Ondanks dat het makkelijk lijkt om de huidige manier van managen van voedselallergieën toe te passen, namelijk het vermijden van de lijst geëtiketteerde voedselallergenen, wordt het de consument niet altijd zo makkelijk gemaakt. Er kan een hele range aan verschillende waarschuwing labels gevonden worden op voedselproducten, waardoor mensen in de war en zelfs angstig raken. Hoewel deze etiketten bedoeld zijn om hulp te bieden bij het vermijden van allergieën, worden ze door bedrijven gebruikt als een soort 'veiligheidsnet' waarmee ze zich indekken voor alle mogelijke contaminaties met allergenen. Het gevolg is dat waarschuwingen onder veel verschillende vormen worden geplaatst op het etiket, wat verwarrend is voor de consument en ervoor zorgt dat zij deze gaan negeren<sup>88</sup>. Uit een studie in het Verenigd Koninkrijk bleek bijvoorbeeld dat 60% van de ouders van kinderen met een notenallergie producten met etiketten waarop stond "kan sporen bevatten" vermeden, terwijl maar 40% van de ouders dit deed bij etiketten met een vagere beschrijving zoals "is gemaakt in een fabriek die noten gebruikt"<sup>89</sup>. Het wereldwijd gebruik van te veel verschillende vormen van etikettering kan dus juist een tegengestelde werking hebben, en zou in de toekomst moeten veranderen naar een uniforme duidelijke etikettering.

## BESPREKING

Voeding en de daarmee gepaard gaande voedselallergenen vormen een belangrijk en interessant studieobject. Er lijkt een stijgende trend waargenomen te worden in het aantal patiënten met een voedselallergie, hoewel er nog steeds veel discussie bestaat over de exacte data. Om te beginnen worden er meerdere definities gebruikt voor de term voedselallergie. Dit leidt ertoe dat mensen deze term verwarren met andere aandoeningen zoals voedselintoleranties en voedselvergiftigingen, wat een overschatting van de werkelijke waarde geeft<sup>8</sup>. In de toekomst zou men één enkele definitie van voedselallergie moeten hanteren, die duidelijk gemaakt wordt via bijvoorbeeld educatie op de basisschool of middelbare school (voor kinderen) en via posters of andere informatiebronnen in ziekenhuizen en bij de huisarts (voor volwassenen).

Anderzijds wijst het beperkt aantal onderzoeken dat wordt gedaan naar voedselallergieën op een onderschatting van de prevalentie. Vermits niet elke patiënt in het ziekenhuis terecht komt, worden geen complete data verzameld en kan de ernst van het probleem niet juist worden ingeschat<sup>9</sup>. Een nationaal registratiepunt voor meldingen van voedselallergieën zou nuttig zijn om hier een beter overzicht van te krijgen, wat er voor zorgt dat overheden en zorginstellingen aangewakkerd worden om zich proactief op te stellen in het bestrijden van het probleem. Er kan op die manier gezorgd worden voor financiering van nieuwe onderzoeken naar een verbeterde en snellere diagnose en behandeling of zelfs het voorkomen van voedselallergieën.

Meer onderzoek naar voedselallergie is nodig, omdat het potentieel zeer ernstige gezondheidsproblemen geeft. Zo kunnen er naast lokale problemen zoals niezen, jeuk en urticaria ook veralgemeende symptomen optreden die levensbedreigend zijn. Ook is er nog geen verklaring voor het feit dat het ene individu zeer sterk reageert op een ingenomen voedselallergeen, terwijl een ander individu amper symptomen ondervindt. Gepaard met deze gezondheidsproblemen gaan stijgende kosten voor de gezondheidszorg<sup>50</sup>. Het is dus in het belang van het individu én de overheid dat er meer kennis vergaard wordt in het identificeren en vermijden van voedselallergenen.

Op het gebied van diagnostiek is er door de jaren heen al veel verbetering geboekt, en zijn er op dit moment verschillende testen om een voedselallergie te bevestigen, waaronder de huidpriktest en serumtesten. Toch geeft alleen de dubbelblinde, placebo-gecontroleerde voedselprovocatietest de doorslaggevende diagnose<sup>73</sup>.

Naast een verbeterde diagnostiek is de wetgeving in Europa rondom etikettering sinds het jaar 2014 aangescherpt door de verplichte vermelding van 14 allergene stoffen op verpakte voedingsmiddelen en de vermelding ervan voor niet verpakte voedingsmiddelen<sup>84</sup>. Doordat er geen eenduidige manier van etikettering wereldwijd is, blijft het toch vaak puzzelen voor patiënten en hun verzorgers welke producten ze wel en niet kunnen innemen<sup>87</sup>. Bovendien blijft het een uitdaging om allergenen in voedsel uit restaurants en andere buitenshuis klaargemaakte voeding te vermijden. Er blijft dus zeker ruimte

voor verbetering op het gebied van waarschuwende communicatie naar de consument toe, dat onder andere bewerkstelligd kan worden door een uniforme manier van etikettering wereldwijd.

Helaas is de behandeling van voedselallergie beperkt tot het vermijden van de voedselallergenen en een symptomatische behandeling. Er wordt dus veel hoop gelegd op de ontwikkeling van de allergie-specifieke immuuntherapie<sup>5</sup>.

## LITERATUURLIJST

1. Branum AM, Lukacs SL. (2009). Food allergy among children in the United States. *Pediatrics* 125, 1549–55.
2. Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, et al. (2011). The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics* 128, 9–17.
3. Rona RJ, Keil T, Summers C, et al. (2007). The prevalence of food allergy: a metaanalysis. *J Allergy Clin Immunol* 120, 638–46.
4. Żukiewicz-Sobczak W. A., Wróblewska P. et al. (2013). Causes, symptoms and prevention of food allergy. *Postep Derm Alergol* 2, 113–116.
5. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, et al. (2010). Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. *J Allergy Clin Immunol* 126, 1–5.
6. Mansoor DK, Sharma HP. (2011). Clinical presentations of food allergy. *Pediatr Clin North Am* 58, 315–26.
7. Metcalfe DD, Sampson HA, Simon RA. (2003). *Food allergy: adverse reactions to foods and food additives*. 3rd ed. Malden, MA: Blackwell Science.
8. Ciborowska H, Rudnicka A (2010). *Dietetics: nutrition healthy and sick man*. Medical Publisher PZWL, Warsaw.
9. Hadley C. (2006). Food allergies on the rise? Determining the prevalence of food allergies, and how quickly it is increasing, is the first step in tackling the problem. *EMBO reports* 7, 1080-1083.
10. Branum AM, Lukacs SL (2008). Food allergy among U.S. children: trends in prevalence and hospitalizations. *NCHS Data Brief* 10, 1-8.
11. Cirkovic Velickovic T., Gavrovic-Jankulovic M. (2014). *Food allergens biochemistry and molecular nutrition*. Springer, New York, Heidelberg, Dordrecht, London, 3-68.
12. Pelz B., Bryce P. (2015). *Pathophysiology of food allergy*. Elsevier 62, 1363-1375.
13. Chehade M, Mayer L. (2005). Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol* 115, 3–12.
14. Brandzaeg P. (2011). The gut as communicator between environment and host: immunological consequences. *Eur J Pharmacol* 668, 16–32.
15. Pali-Scholl I, Yildirim AO, Ackermann U, et al. (2008). Anti-acids lead to immunological and morphological changes in the intestine of BALB/c mice similar to human food allergy. *Exp Toxicol Pathol* 60, 337–45.
16. Michael JG. (1989). The role of digestive enzymes in orally induced immune tolerance. *Immunol Invest* 18, 1049–54.
17. Steele K, Mayer L, Berin CM. (2012). Mucosal immunology of tolerance and allergy in the gastrointestinal tract. *Immunol Res* 54, 75–82.
18. Abbas A, Lichtman AH, Pillai S. (2012). Cellular and molecular immunology. In: Abbas A, Lichtman AH, Pillai S, editors. *Regional immunity: specialized immune responses in epithelial and immune privileged tissues*. Elsevier, 295–306.

19. Johnston LK, Chien KB, Bryce PJ. (2014). The immunology of food allergy. *J Immunol* 192, 2529–34.
20. Kim JS, Sampson HA. (2012). Food allergy: a glimpse into the inner workings of gut immunology. *Curr Opin Gastroenterol* 28, 99–103.
21. Kumar S, Verma AK, Das M, Dwivedi PD. (2012). Molecular mechanisms of IgE mediated food allergy. *Int Immunopharmacol* 13, 432–439.
22. Broide DH. (2001). Molecular and cellular mechanisms of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 108, 65–71.
23. Gilfillan AM, Rivera J. (2009). The tyrosine kinase network regulating mast cell activation. *Immunol Rev* 228, 149–169.
24. Chehade M, Mayer L (2005). Oral tolerance and its relation to food hypersensitivities. *J Allergy Clin Immunol* 115, 3-12.
25. Koplin JJ, Allen KJ, Gurrin LC, et al. (2013). The impact of family history of allergy on risk of food allergy: a population-based study of infants. *Int J Environ Res Public Health* 10, 5364–77.
26. Gupta RS, Springston EE, Warrier MR, et al. (2011). The prevalence, severity, and distribution of childhood food allergy in the United States. *Pediatrics* 128, 9–17.
27. Koplin JJ, Dharmage SC, Ponsonby AL, et al. (2012). Environmental and demographic risk factors for egg allergy in a population-based study of infants. *Allergy* 67, 1415–22.
28. Nowak-Wegrzyn A, Fiocchi A. (2009). Rare, medium, or well done? The effect of heating and food matrix on food protein allergenicity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 9, 234–7.
29. Hoffmann-Sommergruber K, Mills ENC. (2009). Food allergen protein families and their structural characteristics and application in component-resolved diagnosis: new data from the EuroPrevall project. *Anal Bioanal Chem*. 395, 25–35.
30. Jenkins JA, Breiteneder H, Mills EN. (2007). Evolutionary distance from human homologs reflects allergenicity of animal food proteins. *J Allergy Clin Immunol* 120, 1399–1405.
31. Kanduc D, Lucchese A, Mittelman A. (2001). Individuation of monoclonal anti-HPV16 E7 antibody linear peptide epitope by computational biology. *Peptides* 22, 1981–1985.
32. Sharp MF, Lopata AL. (2013). Fish allergy: in review. *Clinic Rev Allerg Immunol* in press.
33. Bugajska-Schretter A, Elfman L, Fuchs T, Kapiotis S, Rumpold H, Valenta R, Spitzauer S (1998). Parvalbumin, a cross-reactive fish allergen, contains IgE-binding epitopes sensitive to periodate treatment and Ca<sup>2+</sup> depletion. *J Allergy Clin Immunol* 101, 67–74.
34. Perez-Gordo M, Lin J, Bardina L, Pastor-Vargas C, Cases B, Vivanco F, Cuesta-Herranz J, Sampson HA. (2012). Epitope mapping of Atlantic salmon major allergen by peptide microarray immunoassay. *Int Arch Allergy Immunol*. 157, 31–40.
35. Kirstein F, Horsnell WG, Nieuwenhuizen N, Ryffel B, Lopata AL, Brombacher F. (2010). Anisakis-induced airway hyperresponsiveness is mediated by IFN- $\gamma$  in the absence of IL-4R $\alpha$  responsiveness. *Infect Immun*. 78, 4077–4086.
36. Tomm JM, van Do T, Jende C, Simon JC, Treudler R, von Bergen M, Averbek M. (2013). Identification of New Potential Allergens From Nile Perch (*Lates niloticus*) and Cod (*Gadus morhua*). *J Invest Allergol Clin Immunol* 23, 159-167.

37. Lopata AL, Lehrer SB. (2009). New insights into seafood allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 9, 270-7.
38. Daul J Slattery M, Reese G, Lehrer SB. (1994). Identification of the major brown shrimp (*Penaeus aztecus*) allergen as the muscle protein tropomyosin. *Int Arch Allergy Immunol* 105, 49-55.
39. Blanc F, Bernard H, Alessandri S, Bublin M, Paty E, Leung SA, Patient KA, Wal J-M. (2008). Update on optimized purification and characterization of natural milk allergens. *Mol. Nutr. Food Res.* 52, 166-175.
40. Bock SA. (1987). Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics* 79, 683-688.
41. Fiocchi A, Brozek J, Schunemann H, et al. (2010). Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 21, 1-125.
42. Rudzki E. (2008). *Alergeny. Medycyna Praktyczna*, Kraków, 9-12.
43. Wróblewska B, Jedrychowski L. (2010). Changes in immunoreactivity and allergenicity of milk allergens during technological process. *Chemical and biological properties of food allergens*, 206-212.
44. Eggesbo M, Botten G, Halvorsen R, et al. (2001). The prevalence of allergy to egg: a population-based study in young children. *Allergy* 56, 403-411.
45. Kulig M, Bergmann R, Klettke U, et al. (1999). Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 103, 1173-9.
46. Besler M, Steinhart H, Paschke A. (1997). Allergenicity of hen's egg-white proteins: IgE-binding of native and deglycosylated ovomucoid. *Food Agric. Immunol.* 9, 277-288.
47. Sampson HA, Cooke SK. (1990). Food allergy and the potential allergenicity-antigenicity of microparticulated egg and cow's milk proteins. *J. Am. Coll. Nutr.* 9, 410-417.
48. Baumgartner S, Schubert-Ullrich P. (2010). Egg allergens. *Chemical and biological properties of food allergens*, 213-222.
49. Commins SP, Platts-Mills TA. (2013). Delayed anaphylaxis to red meat in patients with IgE specific for galactose alpha-1,3-galactose (alpha-gal). *curr Allergy Asthma Rep* 13, 72-77.
50. Worm M, Eckermann O, Dölle S, et al. (2014). Triggers and treatment of anaphylaxis: an analysis of 4,000 cases from Germany, Austria and Switzerland. *Dtsch Arztebl Int* 111, 367-375.
51. Kobza Black A, Greaves MW, Champion RH, et al. (1990). The urticarias. *Br J Dermatol* 124, 100-108.
52. Sharma H, Bansil S, Uygungil B. (2015). Signs and symptoms of food allergy and food-induced anaphylaxis. *Elsevier* 62, 1377-1392.
53. Bock SA, Atkins FM. (1990). Patterns of food hypersensitivity during sixteen years of double-blind, placebo-controlled food challenges. *J Pediatr* 117, 561-567.
54. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, et al. (2014). Food allergy: a practice parameter update - 2014. *J Allergy Clin Immunol* 134, 1016-25.
55. Sampson HA, Munoz-Furlong A, Campbell RL, et al. (2006). Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—second National Institute of Allergy



and Infectious Disease/Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *Ann Emerg Med* 47, 373–80.

56. Sicherer SH, Munoz-Furlong A, Sampson HA. (2004). Prevalence of seafood allergy in the United States determined by a random telephone survey. *J Allergy Clin Immunol* 114, 159–65.
57. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. (2001). Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 107, 191–3.
58. Pumphrey RS, Gowland MH. (2007). Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom. *J Allergy Clin Immunol* 119, 1018–9.
59. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. (2007). Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food. *J Allergy Clin Immunol* 119, 1016–8.
60. Ono E, Taniguchi M, Mita H, et al. (2009). Increased production of cysteinyl leukotrienes and prostaglandin D2 during human anaphylaxis. *Clin Exp Allergy* 39, 72–80.
61. Webb LM, Lieberman P. (2006). Anaphylaxis: a review of 601 cases. *Ann Allergy Asthma Immunol* 97, 39–43.
62. Liew WK, Williamson E, Tang ML. (2009). Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 123, 434–442.
63. Pumphrey RS, Gowland MH. (2007). Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom. *J Allergy Clin Immunol* 119, 1018–1019.
64. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. (2007). Further fatalities caused by anaphylactic reactions to food. *J Allergy Clin Immunol* 119, 1016–1018.
65. Patenaude Y, Bernard C, Schreiber R, et al. (2000). Cow's-milk-induced allergic colitis in an exclusively breast-fed infant: diagnosed with ultrasound. *Pediatr Radiol* 30, 379–82.
66. Lake AM. (2000). Food-induced eosinophilic proctocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 30, 58–60.
67. Caubet JC, Ford LS, Sickles L, et al. (2014). Clinical features and resolution of food protein-induced enterocolitis syndrome: 10-year experience. *J Allergy Clin Immunol* 134, 382–9.
68. Ruffner MA, Ruyman K, Barni S, et al. (2013). Food protein-induced enterocolitis syndrome: insights from review of a large referral population. *J Allergy Clin Immunol Pract* 1, 343–9.
69. Nowak-Wegrzyn A, Muraro A. (2009). Food protein-induced enterocolitis syndrome. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 9, 371–7.
70. Moissidis I, Chaidaroon D, Vichyanond P, et al. (2005). Milk-induced pulmonary disease in infants (Heiner syndrome). *Pediatr Allergy Immunol* 16, 545–52.
71. Greenhawt M. (2010). The role of food allergy in atopic dermatitis. *Allergy Asthma Proc* 31, 392–7.
72. Liew WK, Williamson E, Tang ML. (2009). Anaphylaxis fatalities and admissions in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 123, 434–442.
73. Sicherer SH, Sampson HA. (1999). Food hypersensitivity and atopic dermatitis: pathophysiology, epidemiology, diagnosis, and management. *J Allergy Clin Immunol* 104, 114–22.
74. Sicherer SH, Wood RA. (2013). Advances in diagnosing peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract* 1, 1–13.

75. Commins SP, Satinover SM, Hosen J, et al. (2009). Delayed anaphylaxis, angioedema, or urticaria after consumption of red meat in patients with IgE antibodies specific for galactose- $\alpha$ -1,3-galactose. *J Allergy Clin Immunol* 123, 426–33.
76. Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, et al. (2010). Diagnosing and managing common food allergies. *JAMA* 303, 1848.
77. Sampson HA. (2004). Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 113, 805–19.
78. Gonzaález-Cervera J, Angueira T, Rodriguez-Domínguez B, et al. (2012). Successful food elimination therapy in adult eosinophilic esophagitis. *J Clin Gastroenterol* 46, 855–8.
79. Vandenas Y. (2009). Optimizing the diagnosis and management of cow's milk allergy within primary care. *Eur Pediatr Rev* 3, 1-4.
80. Samartin S, Marcos A, Chandra RK, et al. (2001). Food hypersensitivity. *Nutrition Research* 21, 473-497.
81. Høst A. (1997). Cow's milk allergy. *J R Soc Med*, 34-39.
82. Vandenas Y, Brueton M, Dupont CH, et al. (2007). Guidelines for diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. *Arch Dis Child* 92, 902-908.
83. <http://eurlex.europa.eu/legalcontent/NL/TXT/?uri=CELEX:32011R1169> (geconsulteerd op 19 oktober 2015).
84. <https://www.allergenenconsultancy.nl/wetgeving-en-allergenen> (geconsulteerd op 5 februari 2016).
85. <http://farrp.unl.edu/resources/gi-fas/informall> (geconsulteerd op 1 maart 2016).
86. <http://www.allergen.org/search.php> (geconsulteerd op 1 maart 2016).
87. Fleischer DM, Perry TT, Atkins D, et al. (2012). Allergic reactions to foods in preschoolaged children in a prospective observational food allergy study. *Pediatrics* 130, 25–32.
88. Turner P. J., Kemp A. S. et al. (2011). Advisory food labels: consumers with allergies need more than “traces” of information. Vague warnings of possible allergen contamination of food are often unhelpful and may contribute to unintentional exposure. Paul Turner, Andrew Kemp, and Dianne Campbell call for a standardized approach. *BMJ* 343, 6180
89. Noimark L, Gardner J, Warner JO. (2009). Parents' attitudes when purchasing products for children with nut allergy: a UK perspective. *Pediatr Allergy Immunol* 20, 500-4.