

# Voedselallergie bij zuigelingen

## Een literatuuroverzicht

P. LUCASSEN

**Voedingsmiddelen die vaak allergische reacties bij zuigelingen veroorzaken, zijn koemelk, ei, soja en pinda's. Het natuurlijke beloop is gunstig: na het eerste levensjaar heeft het merendeel van de kinderen geen last meer. De symptomen doen zich vooral voor in de huid en de tractus digestivus; symptomen van de luchtwegen en ernstige anafylactische reacties komen slechts zelden voor. Bij de diagnostiek in de eerste lijn speelt – naast anamnese en lichamelijk onderzoek – eliminatie van het verdachte voedingsmiddel een rol. Ook kinderen die uitsluitend borstvoeding krijgen, kunnen voedselallergie ontwikkelen via allergenen in de moedermelk. De behandeling bestaat uit eliminatie van het allergeen.**

**Lucassen P. Voedselallergie bij zuigelingen. Een literatuuroverzicht. Huisarts Wet 1990; (33)8: 316-22.**

P. Lucassen, huisarts, lid CWO, Molenaars 26, 5761 BT Bakel. Telefoon 04924-1809.

### Inleiding

Bestaat voedselallergie of is het een kwestie van 'geloven of niet geloven'? Behoren ouders op het consultatiebureau tot de gelovigen? Behoren huisartsen die consultatiebureaus doen tot de niet-gelovigen? Of tot de niet-wetenden?

Mogelijk weten huisartsen niet goed raad met de diagnose voedselallergie. De diagnose komt niet als zodanig voor in de bekende morbiditeitsregistraties van huisartsen.<sup>1 2</sup> Bij recent onderzoek in Amsterdam naar de prevalentie van voedselallergie bij zuigelingen werd een zeer groot deel van de kinderen die naar de huisarts werden gestuurd, vervolgens verwezen naar de kinderarts.<sup>3</sup>

Mijn eigen onvermogen om op adequate wijze te reageren op vragen van ouders op het consultatiebureau vormde de aanleiding tot dit literatuuronderzoek. Aandacht zal worden besteed aan:

- de incidentie;
- de voedingsmiddelen waarom het gaat;
- het natuurlijk beloop;
- de wijze waarop voedselallergie zich manifesteert;
- het stellen van de diagnose;
- de invloed van borstvoeding;
- de behandeling.

### Methoden

In april 1989 werd via Medline in de Engelstalige literatuur van de laatste tien jaar gezocht onder de volgende trefwoorden: *cow's milk allergy, natural history, prospective research, randomized trial, infantile colic, infants en atopic dermatitis*. In november 1989 werd een aanvullende search gedaan naar de sindsdien verschenen literatuur via het CD-ROM-systeem in een naburige ziekenhuis. Aan de hand van de literatuurlijsten van de gevonden artikelen werd verder gezocht.

De artikelen werden beoordeeld volgens de criteria van de publikatie Kritisch Lezen.<sup>4</sup>

Gerapporteerd wordt over één dissertatie en 41 artikelen (11 reviews, 3 case-control studies, 9 cohortstudies, 11 patiëntenseries en 7 gerandomiseerde experimenten). Er werden slechts vier 'eerstelijns'

publikaties gevonden (nrs. 3, 8, 13 en 43). Na lezing werden de volgende artikelen niet gebruikt:

- nr. 34 vanwege bezwaren tegen de selectie van de casus en de mogelijkheid van informatie-bias;
- de nrs. 35 en 36 vanwege onduidelijke selectie van de gerefereerde artikelen en afwezigheid van een vraagstelling;
- nr. 37 vanwege het niet beantwoorden van een belangrijk deel van de vraagstelling, het mogelijk optreden van informatie-bias en het concluderen tot een causale relatie bij een statistisch verband en het geen rekening houden met confounders;
- nr. 38 vanwege te sterk geselecteerde onderzoekspopulatie;
- de nrs. 40 en 41 vanwege de presentatie van een patiëntenserie van onduidelijke herkomst, niet omschreven criteria voor het stellen van de diagnose en afwezigheid van een vraagstelling.

In dit overzicht wordt de nadruk gelegd op koemelkallergie bij zuigelingen. De relatie tussen voedselallergie en allergische luchtwegaandoeningen wordt niet onderzocht, deels omdat dit probleem vooral na de zuigelingenleeftijd een rol begint te spelen, deels vanwege de omvang van het gebied. Over navelkoliek bij zuigelingen en atopisch eczeem zal in een tweede artikel worden bericht.

### Algemene opmerkingen

Er is veel verwarring over voedselallergie; door leken wordt de term vaak gebruikt voor elke ongewenste reactie op voedsel. Ongewenste reacties op voedsel kunnen echter verschillende oorzaken hebben, zoals immunologische of toxische reacties en reacties ten gevolge van enzymdeficiënties. Bij de hier besproken reacties gaat het om voedselallergie in strikte zin. De exacte pathogenese is grotendeels onbekend. In dit kader is het van belang onderscheid te maken tussen sensibilisatie (de aanwezigheid van antilichamen tegen een bepaald antigeen) en allergie (sensibilisatie plus de aanwezigheid van symptomen).<sup>5</sup>

Voedselallergie moet worden onderscheiden van andere ongewenste reacties op voedsel: lactose-intolerantie (primaire of

– veel vaker voorkomend – secundair, met name na infecties van het maag-darmkanaal) en – zeldzamer – coeliakie. Ook ziektebeelden met symptomen die lijken op de symptomen bij voedselallergie moeten worden uitgesloten: regurgitatie, gastroenteritis en braken ten gevolge van pylorus-spasme.

Voor het stellen van de diagnose voedselallergie in het kader van wetenschappelijk onderzoek zijn strenge criteria nodig. In de literatuur bestaan grofweg twee richtingen: diagnostiek volgens de criteria van Goldman<sup>6</sup> of diagnostiek na een dubbelblinde voedselbelastingstest (DBVB).<sup>5</sup> De diagnose volgens Goldman voldoet aan de volgende voorwaarden:

- symptomen verdwijnen na eliminatie van het voedingsmiddel;
- symptomen verschijnen weer binnen 48 uur na een proefvoeding;
- drie dergelijke proefvoedingen zijn positief met dezelfde symptomen;
- symptomen verdwijnen weer na elke proefvoeding.

Nadelen van de Goldman-criteria zijn de

grote belasting van ouders en kind, het niet toepasbaar zijn bij heftige reacties, de onmogelijkheid onderscheid te maken tussen immunologische en niet-immunologische fenomenen en het ontbreken van blindering.

Bij de DBVB wordt het verdachte voedingsmiddel eerst een week geëlimineerd en vervolgens, verborgen voor het subject en de observeerder, weer geïntroduceerd, eventueel in toenemende hoeveelheden. Deze test wordt beschouwd als de gouden standaard.<sup>5-7</sup> Nadeel ervan is de bewerkelijkheid. Bovendien is de methode bij zuigelingen met heftige reacties niet zonder gevaar.

### Incidentie

In de literatuur worden telkens dezelfde incidentie/prevalentiecijfers genoemd: 0,1-7,5 procent.<sup>8-10</sup> Soms worden nog hogere cijfers genoemd. Deze grote variatie is te wijten aan verschillen in terminologie, aan gebrek aan uniformiteit bij het stellen van de diagnose en aan de selectie van de

populaties. Uit de in tabel 1 vermelde onderzoeken blijkt dat de frequentie van koemelkallergie tussen 1 en 3 procent ligt.

Het aantal ongewenste reacties op voedsel dat door ouders wordt gerapporteerd, is hoog. In een onderzoek van Bock rapporteerden 133 van de in totaal 480 ouderparen ongewenste reacties op voedingsmiddelen; in alle gevallen werd geadviseerd het verdachte voedsel niet meer te geven tot de verschijnselen waren verdwenen, en het dan (openlijk) weer toe te dienen. Dat gaf bij slechts 21 zuigelingen een duidelijke terugkeer van de symptomen (door Bock 'probable food reactions' genoemd). Bij een aantal kinderen met een onduidelijke reactie op openlijke toediening volgde een DBVB; 16 kinderen ontwikkelden dezelfde symptomatologie als vóór de eliminatie ('confirmed food reactions'). In totaal kon dus bij slechts 37 van de 133 kinderen objectief een voedselallergie worden vastgesteld.<sup>8</sup>

Met betrekking tot de generaliseerbaarheid moet gesteld worden dat de populatie relatief ongeselecteerd was (zuigelingen die voor routinecontroles een privé praktijk voor kindergeneeskunde bezochten); anderzijds is het mogelijk dat het geloof in voedselallergie in Amerika veel vaker voorkomt door een andere gezondheidsbeleving.

### Soorten voedingsmiddelen

Volgens Bock zijn de volgende voedingsmiddelen meestal de oorzaak van ongewenste reacties tijdens het eerste levensjaar: melk, ei, soja en pinda (tabel 2). Zijn onderzoek leverde een bevestiging van reeds eerder door hem gevonden verhoudingen: bij 31 kinderen jonger dan 3 jaar werden in totaal 43 door een DBVB bevestigde allergische reacties waargenomen: 18 op melk, 12 op ei, 5 op soja, 5 op pinda, 2 op tarwe en 1 op vis.<sup>11</sup> De onderzochte kinderen uit dit onderzoek waren sterk geselecteerd (verwezen naar een universitair centrum).

Dit was niet het geval bij de onderzoekspopulatie van Jakobsson en Lindberg.<sup>9</sup> Dezen vonden bij 20 kinderen met koemelkallergie ook nog 7 reacties op soja en 4 op ei. De 20 patiënten werden gevonden in

**Tabel 1** Onderzoeken naar de frequentie van koemelkallergie bij zuigelingen.

	Bock <sup>8</sup>	Jakobsson & Lindberg <sup>9</sup>	Host et al. <sup>13</sup>	Douwes et al. <sup>3</sup>
Populatie	Pedriatische privé-praktijk	Kraamkliniek	Kraamkliniek	11 CB's
Type studie	Prospectief cohortonderzoek	Prospectief cohortonderzoek	Prospectief cohortonderzoek	Prospectief cohortonderzoek
Duur follow-up	3 jaar	1 jaar	1 jaar	0,5 jaar
Aantal begin	520	1548	1749	1305
Aantal einde	480	328/751*		1004
Diagnostiek	DBVB	Goldman†	Goldman**	Goldman**
Koemelkallergie	2,3%	3,7%/1,1%	2,2%	1,7%

\* 328 intensief vervolgd, 751 minder intensief vervolgd. † 2 reintroducties in plaats van 3. \*\* 3 reintroductie in plaats van 3.

**Tabel 2** Gerapporteerde en bevestigde ongewenste reacties bij verschillende soorten voedsel.

	Melk	Ei	Soja	Pinda	Chocola	Tarwe	Graan
Gerapporteerd	72	11	11	6	8	4	5
Bevestigd							
– 'confirmed'	11	1	2	3	–	–	–
– 'probable'	14	2	2	1	–	1	1

Bron Bock.<sup>8</sup>

een groep van 1548 in het ziekenhuis geboren zuigelingen, van wie er 328 actief en 751 via consultatiebureaus werden gevolgd. Bij de laatste groep volgde verwijzing bij verdenking op koemelkallergie. De diagnostische criteria voor koemelkallergie waren streng. De grote uitval (totaal 469) – met name bij de minder intensief gevolgde groep – kan een onderschatting van het aantal gevonden patiënten tot gevolg hebben gehad: de lichtere vormen van koemelkallergie kunnen ondervertegenwoordigd zijn.

Uit beide studies blijkt ook dat sommige kinderen allergieën hebben voor meer dan één soort voedsel. *Kjellman et al.* vonden een positieve huidtest voor ei bij 35 van de 204 tot het derde levensjaar gevolgde kinderen met een positieve familie-anamnese voor atopie. Van deze kinderen hadden 27 huidverschijnselen, 10 respiratoire verschijnselen, 5 gastroïntestinale klachten en hadden er slechts 3 geen symptomen. Positieve huidtesten op koemelk werden bij 7 kinderen gevonden. Of ook op andere voedselallergenen werd getest, is niet duidelijk.<sup>29</sup>

Ook bij ernstige reacties op voedsel (anafylaxie, shock, dehydratie) spelen koemelk en ei een belangrijke rol.<sup>12</sup>

### Natuurlijk beloop

De gemiddelde leeftijd waarop symptomen van koemelkallergie manifest worden, is 3-4 maanden, met een spreiding van 0,5-14 maanden (tabel 3). De overgrote meerderheid van de allergieën komt voor het einde van het eerste levensjaar tot uiting.

De tijdsduur tussen de eerste introductie van koemelk in de voeding en het ontstaan van symptomen is variabel. *Jakobsson and Lindberg* vonden de volgende getallen: bij 10 van de 20 kinderen met koemelkallergie verstreek meer dan een week tussen deze twee momenten, bij 2 kinderen 2-4 weken, en bij 4 kinderen meer dan 4 weken. Verder waren er 4 zuigelingen die al symptomen hadden toen ze nog uitsluitend borstvoeding kregen.<sup>9</sup>

In de meeste gevallen ontwikkelt zich tolerantie, vaak al vóór de eerste verjaardag. Hoe jonger de zuigeling is op het moment

van het begin van de symptomen, des te groter is de kans dat zich tolerantie ontwikkelt.<sup>8</sup> Tolerantie ontstaat niet alleen bij de lichtere gevallen van koemelkallergie, maar kan zich ook voordoen bij levensbedreigende reacties; wel lijkt het in dit laatste geval langer te duren.<sup>12</sup> Behalve tegen koemelk ontstaat ook vaak tolerantie tegen soja en ei.<sup>11</sup>

Ook bij kinderen met een verhoogd risico kan zich tolerantie ontwikkelen. *Kjellman et al.* verrichtten een prospectief gerandomiseerd onderzoek bij 210 zuigelingen (van wie 6 met onvolledige gegevens) met een positieve familie-anamnese voor atopie. Van deze kinderen hadden er 35 een positieve huidtest voor ei; hiervan waren er 16 allergisch voor ei (diagnose gesteld door middel van open provocatie of een overtuigende anamnese); na drie jaar verdroegen nog slechts 4 kinderen geen ei. Er waren 7 kinderen met een positieve huidtest voor koemelk, van wie 6 allergisch waren voor koemelk; alle 6 waren 3 jaar later tolerant. Van de kinderen met koemelkallergie hadden er 3 tevens een ei-allergie.<sup>29</sup> Er zijn bij dit onderzoek geen strenge eisen gesteld aan de diagnose (diagnosestelling na open toediening of na 'overtuigende anamnese') en degene die de diagnose stelde, was niet geblindeerd voor tevoren verworven informatie, zoals uitslagen van huid- en RAST-tests.

*Van Asperen en Kemp* onderzochten het beloop van de symptomatologie (atopische dermatitis, wheeze, recurrent wheeze, rhinitis, immediate food reactions) en IgE-titers tegen 'ingested antigens' (koemelk,

ei) en 'inhaled antigens' (*D. pteronyssinus*) in een prospectief onderzoek bij zuigelingen met een verhoogd risico (positieve familie-anamnese voor atopie). Sensibilisatie voor 'ingested allergens' ontstond vooral in het eerste levensjaar en ging gepaard met huidverschijnselen en reacties op voedsel. Sensibilisatie en klinische symptomatologie verdwenen in de loop van het eerste levensjaar. Sensibilisatie voor 'inhaled allergens' ontstond met name na het eerste jaar en ging gepaard met respiratoire verschijnselen. Deze fenomenen waren in het algemeen nog niet verdwenen op de leeftijd van 5 jaar.<sup>32</sup> De resultaten van dit onderzoek zijn beperkt generaliseerbaar: het betrof een geselecteerde groep van 57 zuigelingen (positieve familie-anamnese, tweedelijs populatie), terwijl bovendien een groot deel van de oorspronkelijke studiegroep (92) uitgevallen was.

### Klinische manifestaties

De klinische manifestaties van koemelkallergie zoals hier beschreven, werden waargenomen na open of blinde belasting met koemelk in een klachtenvrije periode na eliminatie. De symptomen vallen uiteen in een aantal clusters: een groep zuigelingen heeft overwegend gastroïntestinale symptomatologie (zoals braken, diarree en kolieken), een tweede groep heeft voornamelijk dermatologische verschijnselen (zoals rash, urticaria en eczeem), een derde groep heeft zowel gastroïntestinale als dermatologische problematiek; tot slot zijn er enkele zuigelingen met 'nasal congestion' en

**Tabel 3** Gemiddelde leeftijd waarop symptomen van koemelkallergie ontstonden, en tijdsduur waarin tolerantie-ontwikkeling plaatsvond.

	Jakobsson & Lindberg <sup>9</sup>	Bock <sup>8</sup>	Bock <sup>12</sup>
Aantal kinderen	20	25	9
Leeftijd ontstaan	3,25 (0,5-10) mnd	4,5 (1-14) mnd	3,5 (1-10) mnd
Tolerantie			
<1 jaar	10	24	1
1-2 jaar	2	1	–
>2 jaar	–	–	5
Niet tolerant	8 (>2 jr)	–	3 (>5 jr)

wheezing. Ernstige reacties als shock en dehydratie zijn zeldzaam.<sup>9 13-15</sup>

De tijd tussen het drinken van koemelk en het optreden van de symptomen is een belangrijke factor voor het onderscheid in groepen. Er blijken twee patronen te bestaan: *immediate reactions* (korter dan een uur na gebruik van koemelk) en *delayed reactions* (langer dan een uur na gebruik van koemelk).<sup>16 17</sup> Sommige auteurs verdelen de tweede categorie nog in *intermediate reactions* (1-24 uur) en *late reactions* (langer dan 24 uur).<sup>9 10 15</sup>

In de genoemde onderzoeken werden de klinische manifestaties beschreven bij verwezen patiënten die werden verdacht van voedselallergie. De diagnose werd gesteld volgens de Goldman-criteria,<sup>14 16</sup>; bij Hill *et al.*<sup>10 15</sup> en Van Asperen *et al.*<sup>17</sup> werd de diagnose niet op strenge wijze gesteld.

Over de categorie *immediate reactions* bestaat geen verschil van mening: deze groep zuigelingen krijgt binnen een uur na het gebruik van koemelk last van met name de huid (rash en urticaria); deze kinderen hebben vaak positieve huidtests op koemelk en inhalatie-allergenen, positieve RAST-tests op koemelk en ei, en atopische aandoeningen als astma en eczeem. Mogelijk kunnen in deze categorie twee subgroepen worden onderscheiden: een groep met alleen symptomen als reactie op 'ingested allergens' (vooral huidverschijnselen) en een groep met symptomen ten gevolge van zowel 'ingested' als 'inhaled allergens'; bij de laatste treden ook respiratoire verschijnselen op.<sup>32</sup>

In de categorie *delayed reactions* staat gastrointestinale symptomatologie op de voorgrond, vooral buikpijn en diarree (braken komt zowel bij *immediate* als *delayed reactions* voor); kinderen uit deze groep hebben vaak negatieve huid- en RAST-tests, geen atopische kenmerken en een voorgeschiedenis van kolieken.

Bij het ontstaan van de onmiddellijk optredende reacties op koemelk lijken IgE-gemedieerde (reagine) processen een rol te spelen. Bij de later optredende reacties is mogelijk sprake van 'cow's milk induced enteropathy'; dit is een pathologisch-anatomische diagnose die gekenmerkt wordt door afwijkingen aan de dunne darm, die lijken op afwijkingen bij gluten-enteropa-

thie en mogelijk berusten op een IgG-gemedieerd (non reagine) mechanisme.

Merrett *et al.* toonden aan dat IgG inderdaad een rol speelt.<sup>30</sup> Zij vonden bij zuigelingen IgG tegen koemelk, soja en ei; de groep met een eliminatiedieet had duidelijk lagere IgG-spiegels tegen koemelk; de groep die meer soja producten gebruikte, had hogere IgG-spiegels tegen soja.

### Diagnostiek

Het vermoeden van ouders of derden dat een zuigeling een voedselallergie heeft, moet geobjectiveerd worden. De mededeling zelf is een onbetrouwbaar gegeven.<sup>8</sup> Bij de anamnese vraagt men gericht naar met voedselallergie geassocieerde symptomen: de tijdsduur tussen het voeden en het optreden van de symptomen, het tijdstip van de introductie van de verdachte voeding, en atopie in de familie. De anamnese is tevens van belang bij het opsporen van risicofactoren voor het ontwikkelen van voedselallergie: zuigelingen met een positieve familie-anamnese voor atopie hebben een sterk verhoogde kans op atopische aandoeningen en dus ook op voedselallergie (een ouder met atopie geeft 50 procent kans op atopie bij het kind, twee ouders met atopie geven een kans van 66 procent); zuigelingen met intercurrente darminfecties hebben eveneens een grotere kans op voedselallergie.<sup>46</sup>

Het lichamenlijk onderzoek is van weinig waarde voor de diagnose, omdat de waarneembare verschijnselen, zoals rash en urticaria, vluchtig zijn. Het signaleren van eczeem en wheezing is wel van belang, omdat deze symptomen deel uitmaken van het atopisch syndroom. Lengte en gewicht zijn van belang als parameter voor de ernst van een eventuele voedselallergie.

Een manier om een voedselallergie vast te stellen is het eerst elimineren en na een week weer introduceren van het verdachte voedsel. Deze methode heeft een zekere onbetrouwbaarheid, gezien het open karakter. De gouden standaard voor de diagnose is de dubbelblinde, placebo-gecontroleerde belastingsproef met het verdachte voedsel. Voor de diagnostiek van IgE-gemedieerde processen kunnen in vivo (huidtests) en in vitro (RAST) tests ge-

bruikt worden. Huidtests kunnen op verschillende manieren worden gedaan (priktest, krastest, intradermale test); de priktest is het betrouwbaarst en geeft de minste kans op bijwerkingen.<sup>7</sup>

Sampson and Albergo onderzochten de diagnostische waarde van huidtests en RAST-tests bij 40 kinderen met eczeem en door DBVB aangetoonde voedselallergie. Zij vonden voor de huidtests een sensitiviteit van 73 procent voor ei, 80 procent voor koemelk en 100 procent voor soja; een specificiteit van 72 procent voor ei, 89 procent voor koemelk en 72 procent voor soja; de voorspellende waarde van negatieve huidtests was voor ei 82 procent en voor koemelk en soja 100 procent. De sensitiviteit en specificiteit van de RAST-tests lag iets lager dan van de huidtests; de voorspellende waarde van een negatieve RAST-test is vergelijkbaar met die van een negatieve huidtest.<sup>44</sup> Een beperking van deze studie is dat het een om subgroep van patiënten met voedselallergieën ging en dat de leeftijdsspreiding groot was.

Een goede correlatie tussen de bevindingen bij huidtests en symptomen van onmiddellijk optredende reacties op voedsel werd door Van Asperen *et al.* gevonden bij onderzoek van 78 zuigelingen met een positieve familie-anamnese voor atopie.<sup>45</sup> Menardo *et al.* kwamen tot vergelijkbare conclusies, waarbij ze aantekenen dat de huidreactiviteit bij zuigelingen minder is dan bij volwassenen, en dat huidtests gedaan kunnen worden vanaf de leeftijd van drie maanden.<sup>46</sup>

Croner *et al.* onderzochten in een prospectieve studie de voorspellende waarde van het IgE-gehalte in navelstrengbloed en van een positieve familie-anamnese voor het ontwikkelen van atopie in de eerste 18 levensmaanden. Het onderzoek had betrekking op een serie van 1701 zuigelingen die in een tertiair centrum werden geboren. De voorspellende waarde van een verhoogd IgE in combinatie met een positieve familie-anamnese voor het ontwikkelen van atopie bedroeg 73 procent; de voorspellende waarde van een niet-verhoogd IgE met negatieve familieanamnese was 3 procent. De voorspellende waarde van een verhoogd IgE was 70 procent, de negatief voorspellende waarde van een normaal IgE

95 procent. De voorspellende waarde van een positieve familie-anamnese was 20 procent, van een negatieve familie-anamnese 87 procent.<sup>49</sup> Wat dit betekent voor voedselallergie, is onduidelijk, omdat geen aparte risico's zijn berekend voor dit onderdeel van het atopisch syndroom.

Voor de huisartspraktijk is de vrij hoge specificiteit van de familie-anamnese van belang. Terzijde zij vermeld dat specifiek IgE tegen koemelk of ei niet kon worden aangetoond in navelstrengbloed; dit komt overeen met de bevindingen van *Kjellman et al.*<sup>29</sup>

### Koemelkallergie en borstvoeding

Er zijn verschillende aanwijzingen dat koemelkallergie ook kan ontstaan bij zuigelingen die uitsluitend borstvoeding krijgen:

- Het eiwit bovine  $\gamma$ -lactoglobuline (een allergeen eiwit in koemelk) werd aangetoond in moedermelk tijdens de hele lactatieperiode, ook bij moeders van kinderen zonder klachten.<sup>20 21</sup> Eliminatie van koemelk uit de voeding van de moeders deed het eiwit uit de moedermelk verdwijnen. Ook is een antigeen eiwit afkomstig van ei, ovalbumine, aangetoond in moedermelk.<sup>14 22</sup>

- *Hamburger et al.* toonden anti-koemelk IgG aan in navelstrengbloed; het post partum elimineren van koemelk veroorzaakte een daling in de spiegels van dit antilichaam; introductie van koemelk deed deze spiegels stijgen.<sup>31</sup>

- Anti-koemelk IgG en anti-ovalbumine IgG kwam voor bij zwangeren, zowel bij atopische als bij niet-atopische moeders; dit IgG-gehalte steeg bij belasting met koemelk of ei en daalde na eliminatie.<sup>33</sup> In navelstrengbloed is eveneens IgG tegen de genoemde antigenen aantgetoond; de hoogte van het gehalte correleerde met de hoogte van het IgG bij de moeder, hetgeen duidt op transplacentaire passage. IgA- en IgM-antilichamen tegen de genoemde antigenen kwamen eveneens voor in navelstrengbloed; er was geen correlatie met de hoogte van IgA- en IgM-spiegels bij de moeder (geen transplacentaire passage). Het vermijden van koemelk en ei tijdens de zwangerschap had geen invloed op de

hoogte van de antilichaamtiter (tegen koemelk en ei) in navelstrengbloed. Het vermijden van koemelk en ei tijdens de lactatie had wel invloed op de genoemde antilichamen: zuigelingen die minimaal in contact kwamen met koemelk hadden duidelijk lagere anti-lactoglobuline IgG-titers. De betekenis van deze immunologische verschijnselen voor het ontstaan van voedselallergie is nog onduidelijk.

- In een patiënt-gecontroleerde studie van zuigelingen met uitsluitend borstvoeding bleek dat een groot deel gesensibiliseerd was voor voedsel (koemelk en ei) waarmee deze kinderen slechts via moedermelk in contact gekomen konden zijn. Van de 83 kinderen hadden er 49 eczeem en behoorden er 34 tot een controlegroep met een normale huid. Van de 49 kinderen met eczeem hadden er bij nader inzien 15 waarschijnlijk geen eczeem. Van de 34 zekere eczeempatiënten hadden er 16 een positieve huidtest tegen koemelk of ei, tegen 3 van de 34 in de controlegroep; van de 15 kinderen met waarschijnlijk geen eczeem hadden er 4 een positieve huidtest.<sup>22</sup>

- In een cohortstudie van 1749 in één jaar geboren zuigelingen werden alle moeders geïnstrueerd contact op te nemen met hun 'health visitor' bij een aantal omschreven symptomen. De health visitor beoordeelde samen met de huisarts of de verschijnselen veroorzaakt konden worden door koemelkallergie. Bij verdenking op koemelkallergie volgde verwijzing naar de onderzoekers. Zij stelden de diagnose volgens de Goldman-criteria, na uitsluiting van lactose-intolerantie en infectieuze aandoeningen. Bij 39 zuigelingen werd koemelkallergie vastgesteld, van wie er 9 uitsluitend borstvoeding zouden hebben gekregen. De symptomen verdwenen na eliminatie van koemelk bij de moeder en recidiveerden bij hervatting van het koemelkgebruik. Alle 39 zuigelingen (ook de 9 die uitsluitend borstvoeding zouden hebben ontvangen) bleken in de neonatale periode bijvoeding te hebben gehad met een koemelkproduct.<sup>13</sup>

Over de preventieve werking van borstvoeding met betrekking tot het ontstaan van atopie zijn de meningen verdeeld.<sup>5 42 43 48</sup> Theoretisch zou borstvoeding bescher-

mend kunnen werken via twee mechanismen: het vermijden van grote hoeveelheden antigeen en het verschaffen van voldoende grote hoeveelheden IgA om absorptie van antigeen te voorkomen. Het is waarschijnlijk dat bij borstgevoede zuigelingen minder voedingsallergieën ontstaan: in de studie van *Host et al.* werd een incidentie van 2,2 procent gevonden bij zuigelingen met flesvoeding en een incidentie van 0,5-1 procent bij zuigelingen met uitsluitend borstvoeding.<sup>13</sup> Met betrekking tot andere uitingen van atopie (astma, eczeem,) is geen duidelijk preventief effect vastgesteld: de wisselende resultaten zijn echter eerder te wijten aan methodologische tekorten.<sup>48</sup>

Ten onzent stelde *Van den Bogaard* dat borstvoeding met name bij kinderen uit gezinnen met atopie samengaat met minder ziekte-episoden, minder onderste-luchtweginfecties (vooral acute bronchitis) gedurende de eerste drie levensjaren, en minder gastro-enteritis in het eerste levensjaar; hij vond geen samenhang tussen borstvoeding en bovenste-luchtweginfecties, astma, constitutioneel eczeem en andere allergische huidaandoeningen. In hoeverre borstvoeding preventief werkte ten aanzien van voedselallergie, kon niet betrouwbaar worden onderzocht, omdat gebruik werd gemaakt van tevoren geregistreerde gegevens (CMR), waarbij voedselallergie niet als zodanig gecodeerd was.<sup>43</sup>

### Behandeling

Gezien de ontstaanswijze van voedselallergie ligt het voor de hand te pleiten voor eliminatie van het verdachte voedsel. Modificatie van koemelk door pasteuriseren en/of homogeniseren blijkt immers geen verandering te geven in het sensibiliserend vermogen en de inductie van klinische symptomatologie.<sup>39</sup> Met betrekking tot de zuigelingenleeftijd houdt eliminatie in: het vermijden van koemelk en ei. Dit advies kan ook gegeven worden aan moeders van zuigelingen bij wie de voedselallergie veroorzaakt wordt via de borstvoeding.

De genoemde voedingsmiddelen moeten vervangen worden. Als alternatief wordt vaak volledige zuigelingenvoeding op basis van sojamelk geadviseerd. Dit is niet altijd

een gelukkige keuze, gezien het frequent ontstaan van sensibilisatie en klinische symptomatologie ten gevolge van soja.<sup>8 9 11 30 47</sup> Het voordeel van sojaproducten is dat de prijs vergelijkbaar is met die van de gewoonlijk gebruikte volledige zuigelingenvoedingen. In ernstige gevallen en bij allergische reacties op soja-eiwitten kan een hypo-allergene voeding worden gebruikt: zuigelingenmelk op basis van gehydrolyseerd eiwit (preparaten waarbij de eiwitten door chemische processen voortverteerd worden tot peptiden), zoals Pepti-Junior, Nutramigen, Pregestimil en Almiron Pepti (onlangs geïntroduceerd). Nadelen van deze voedingsmiddelen zijn de hoge prijs en de minder aangename smaak.

Het volgende staatje geeft een indruk van de prijsverschillen (afgeronde bedragen per 1000 g):

– Almiron	NLG 19,-;
– Nutri soja	NLG 23,-;
– Nutramigen	NLG 93,-;
– Pregestimil	NLG 98,-;
– Pepti-Junior	NLG 118,-;
– Almiron Pepti	NLG 33,-.

## Beschouwing

Koemelkallergie bestaat inderdaad, evenals allergie voor andere voedingsmiddelen. Het aantal aan voeding toe te schrijven ongewenste reacties wordt echter overschat.

De huisarts die niet aan een consultatiebureau is verbonden, komt niet vaak in aanraking met echte voedselallergie, te meer daar dit probleem vaak spontaan verdwijnt of wordt opgelost op het consultatiebureau. Het vermoeden van voedselallergie komt vaker ter sprake. Dit vermoeden biedt echter een onbetrouwbare basis en een degelijk onderzoek is vereist voor een objectieve diagnose.

Dit onderzoek houdt allereerst in: een anamnese gericht op reacties op voedsel, tijdstip van introductie van koemelk en ei, relatie tussen tijdstip van voeden en optreden van symptomen, aard der symptomen, andere op atopie duidende symptomen, en familie-anamnese met betrekking tot atopie. Tevens dient de anamnese gericht te zijn op het uitsluiten van aandoeningen als lactose-intolerantie, gastro-oesofagale re-

flux en infectieuze aandoeningen. Bij het lichamelijk onderzoek wordt gekeken naar lengte, gewicht en tekenen van atopie. Aanvullend onderzoek in de zin van huidtests of RAST-tests is in de eerste lijn, waar de symptomen vaak niet ernstig zijn, niet geïndiceerd.

Eliminatie en vervolgens op open wijze toedienen van het verdachte voedsel kan enige objectiviteit verlenen aan de diagnose. Indien een exacte diagnose wordt gewenst (bijvoorbeeld bij problemen in verband met bijkomende kosten) kan een DBVB worden uitgevoerd, mogelijk in de vorm van een N=1-trial.<sup>18 19</sup> Bij heftige reacties mag een DBVB niet in de eerste lijn worden uitgevoerd vanwege de kans op complicaties; verwijzing naar de tweede lijn is dan geïndiceerd.

Ook bij zuigelingen met uitsluitend borstvoeding dient men rekening te houden met voedselallergie. Deze ontstaat door allergenen die de zuigeling intact bereiken via het darmepitheel van de moeder, de mamma en het darmepitheel van de zuigeling.

Indien de verdenking op voedselallergie reëel is, verdient eliminatie een kans. Als vervangingsmiddel komt, ondanks de nadelen, soja in aanmerking; in uitzonderingsgevallen kan men gebruik maken van gehydrolyseerde eiwitvoeding.

Tot slot nog een enkele opmerking over de manier waarop dit literatuuronderzoek is verricht. Er werd voornamelijk gezocht in specialistische literatuur; de literatuur die in FAMILI opgeslagen is, was voor mij om praktische redenen moeilijk bereikbaar. Dit heeft mogelijk een vertekening veroorzaakt. Met betrekking tot het soort artikelen valt op dat relatief veel wetenschappelijk 'zwakkere' artikelen zijn besproken (patiëntenseries).<sup>50</sup> Er zijn vele aanmerkingen te maken – en ook gemaakt – op methodologische aspecten. Het ontbreken van een instrument, naar analogie van de criteria zoals *Ter Riet et al.* hebben opgesteld,<sup>51</sup> maakt objectieve beoordeling van de gepresenteerde selectie moeilijk. Het ware wenselijk standaardcriteria te ontwikkelen voor alle onderdelen van gerapporteerd onderzoek. In hoeverre de hier besproken artikelen een representatieve

steekproef vormen van de specialistische literatuur over dit onderwerp,<sup>52</sup> is moeilijk te beoordelen; dat in de literatuurlijsten steeds dezelfde auteursnamen opduiken, is mogelijk een indicatie voor de representativiteit.

## Dankbetuiging

Met dank aan mw. H. Rothuis-ter Haar, Medische Bibliotheek, Elkerliek Ziekenhuis, Helmond.

## Literatuur

- <sup>1</sup> Lamberts H. Morbidity in general practice. Diagnosis related information from the Monitoring Project. Uitgeversmaatschappij Huisartsenpers BV. Utrecht 1984.
- <sup>2</sup> Morbidity figures from general practice. Data from four general practices 1978-1982. Nijmeegs Universitair Huisartsen Instituut 1985.
- <sup>3</sup> Douwes AC, van Weert-Waltman ML, Folkertsma K, Fagel IFM, Verboom WSW. Prevalentie van voedselallergie bij Amsterdamse zuigelingen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1988; 132: 1392-6.
- <sup>4</sup> Boeke J. Kritisch lezen. *Huisarts Wet* 1984; 27: 306-8.
- <sup>5</sup> Bock SA. Food sensitivity. A critical review and practical approach. *Am J Dis Child* 1980; 134: 973-82.
- <sup>6</sup> Proujansky R, Winter HS, Walker WA. Gastrointestinal syndromes associated with food sensitivity. *Adv Pediatr* 1988; 35: 219-38.
- <sup>7</sup> Ownby DR. Allergy testing: in vivo versus in vitro. *Pediatr Clin North Am* 1988; 35: 995-1009.
- <sup>8</sup> Bock SA. Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. *Pediatrics* 1987; 79: 683-8.
- <sup>9</sup> Jakobsson I, Lindberg T. A prospective study of cow's milk protein intolerance in Swedish infants. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68: 853-9.
- <sup>10</sup> Hill DJ, Firer MA, Shelton MJ, Hosking CS. Manifestations of milk allergy in infancy: clinical and immunologic findings. *J Pediatr* 1986; 109: 270-6.
- <sup>11</sup> Bock SA. The natural history of food sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 173-7.
- <sup>12</sup> Bock SA. Natural history of severe reactions to foods in young children *J Pediatr* 1985; 107: 676-80.
- <sup>13</sup> Host A, Husby S, Osterballe O. A prospective study of cow's milk allergy in exclusively breast-fed infants. *Acta Paediatr Scand* 1988; 77: 663-70.
- <sup>14</sup> Stintzing G, Zetterstrom R. Cow's milk aller-

- gy, incidence and pathogenetic role of early exposure to cow's milk formula. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68: 383-7.
- <sup>15</sup> Hill DJ, Davidson GP, Cameron DJS, Barnes GL. The spectrum of cow's milk allergy in childhood. *Acta Paediatr Scand* 1979; 68: 847-52.
- <sup>16</sup> Ford RPK, Hill DJ, Hosking CS. Cow's milk hypersensitivity: immediate and delayed clinical onset clinical patterns. *Arch Dis Child* 1983; 58: 856-62.
- <sup>17</sup> Van Asperen PP, Kemp AS, Mellis CM. A prospective study of the clinical manifestations of atopic disease in infancy. *Acta Paediatr Scand* 1984; 73: 80-5.
- <sup>18</sup> Guyatt G, Sackett D, Taylor DW. Determining optimal therapy -Randomized trials in individual patients. *New Engl J Med* 1986; 314: 889-92.
- <sup>19</sup> McLeod RS, Taylor DW, Cohen Z. Single patient randomised clinical trial. Use in determining optimum treatment for patient with inflammation of Kock continent ileostomy reservoir. *Lancet* 1986; i: 726-8.
- <sup>20</sup> Jakobsson I, Lindberg T, Benediktsson B, Hansson B. Dietary bovine -lactoglobulin is transferred to human milk. *Acta Paediatr Scand* 1985; 74: 342-5.
- <sup>21</sup> Axelsson I, Jakobsson I, Lindberg T, Bendiktsson B. Bovine -lactoglobulin in the human milk. *Acta Paediatr Scand* 1986; 75: 702-7.
- <sup>22</sup> Cant A, Marsden RA, Kilshaw PJ. Egg and cow's milk hypersensitivity in exclusively breast fed infants with eczema, and detection of egg protein in breast milk. *Br Med J* 1985; 291: 932-4.
- <sup>23</sup> Eggleston PA. Prospective studies in the natural history of food allergy. *Ann Allergy* 1987; 59: 179-82.
- <sup>24</sup> Burr ML. Does infant feeding affect the rise of allergy? *Arch Dis Child* 1983; 58: 561-5.
- <sup>25</sup> Cant A. The diagnosis and management of food allergy. *Arch Dis Child* 1986; 61: 730-1.
- <sup>26</sup> McCarty EP, Frick OL. Food sensitivity: keys to diagnosis. *J Pediatr* 1983; 102: 645-52.
- <sup>27</sup> Zeiger RS, Heller S, Mellon M, O'Connor R, Hamburger RN. Effectiveness of dietary manipulation in the prevention of food allergy in infants. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 224-37.
- <sup>28</sup> Falth-Magnusson K, Kjellman N-IM. Development of atopic disease in babies whose mothers were receiving exclusion diet during pregnancy-A randomized study. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 869-75.
- <sup>29</sup> Kjellman N-IM, Bjorksten B, Hattevig G, Falth-Magnusson K. Natural history of food allergy. *Ann Allergy* 1988; 61: 83-7.
- <sup>30</sup> Merret TG, Burr ML, Butland BK, Merret J, Miskelly FG, Vaughan-Williams E. Infant feeding and allergy: 12-month prospective study of 500 babies born into allergic families. *Ann Allergy* 1988; 61: 13-20.
- <sup>31</sup> Hamburger RN, Casillas R, Johnson R, Mellon M, O'Connor R, Zeiger R. Long-term studies in prevention of food allergy: patterns of IgG anti-cow's milk antibody responses. *Ann Allergy* 1987; 59: 175-8.
- <sup>32</sup> Van Asperen PP, Kemp AS. The natural history of IgE sensitization and atopic disease in early childhood. *Acta Paediatr Scand* 1989; 78: 239-45.
- <sup>33</sup> Falth-Magnusson K, Kjellman N-IM, Magnusson K-E. Antibodies IgG, IgA and IgM to food antigens during the first 18 months of life in relation to feeding and development of atopic disease. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 743-9.
- <sup>34</sup> Cow's milk allergy in the first year of life. An Italian Collaborative Study. *Acta Paediatr Scand Suppl* 348; 1988 3-13.
- <sup>35</sup> Michel FB, Bousquet J, Dannaeus A, Hamburger RN, Bellanti JA, Businco ML, Soothill J. Preventive measures in early childhood allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 1022-5.
- <sup>36</sup> Bousquet J, Kjellman N-IM. Predictive value of tests in childhood allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78: 1019-21.
- <sup>37</sup> Hide DW, Guyer BM. Clinical manifestations of allergy related to breast and cow's milk feeding. *Arch Dis Child* 1981; 56: 172-5.
- <sup>38</sup> Lindfors A, Enocksson E. Development of atopic disease after early administration of cow milk formula. *Allergy* 1988; 43: 11-6.
- <sup>39</sup> Host A, Samuelsson E. Allergic reactions to raw, pasteurized, and homogenized/pasteurized cow milk: a comparison. *Allergy* 1988; 43: 113-8.
- <sup>40</sup> Gerrard JW. Allergy in breast fed babies to ingredients in breast milk. *Ann Allergy* 1979; 42: 69-72.
- <sup>41</sup> Gerrard JW, Shenassa M. Sensitization to substances in breast milk: recognition, management and significance. *Ann Allergy* 1983; 51: 300-2.
- <sup>42</sup> Kovar MG, Serdula MK, Marks JS, Fraser DW. Review of the epidemiologic evidence for an association between infant feeding and infant health. *Pediatrics* 1984 suppl 615-38.
- <sup>43</sup> Van den Bogaard CJM. Bescherm borstvoeding tegen ziekte? [Dissertatie]. Nijmegen: Katholieke Universiteit Nijmegen, 1990.
- <sup>44</sup> Sampson HA, Alberg R. Comparison of results of skin tests, RAST and double-blind placebo-controlled food challenges in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 74: 26-33.
- <sup>45</sup> Van Asperen PP, Kemp AS, Mellis CM. Skin test reactivity and clinical allergen sensitivity in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73: 381-6.
- <sup>46</sup> Menardo JL, Bousquet J, Rodiere M, Astruc J, Michel FB. Skin test reactivity in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 646-51.
- <sup>47</sup> De Monchy JGR, Martens BPM, Phaff RAS, Nieborg-Eshuis NH. Voedselallergie en -intolerantie. Wat doen we er mee? Utrecht: Bohn, Scheltema & Holkema, 1989.
- <sup>48</sup> Kramer MS. Does breast feeding help protect against atopic disease? Biology, methodology and a golden jubilee of controversy. *J Pediatr* 1988; 112: 181-90.
- <sup>49</sup> Croner S, Kjellman N-IM, Eriksson B, Roth A. IgE screening in 1701 newborn infants and the development of atopic disease during infancy. *Arch Dis Child* 1982; 57: 364-8.
- <sup>50</sup> Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P. Clinical epidemiology. Boston: Little, Brown & Company, 1989.
- <sup>51</sup> Ter Riet G, Kleijnen J, Knipschild P. De meta-analyse als review methode. *Huisarts Wet* 1989; 32: 176-81.
- <sup>52</sup> Hofmans EA. Publikatiebias - realiteit of mythe? De toegankelijkheid van onderzoek naar de effectiviteit van acupunctuur. *Huisarts Wet* 1990; 33: 14-5. ■