



# Mini Review - Astma en Voedselallergie

Ru-Xin Foong<sup>1,2</sup>, George du Toit<sup>1</sup> and Adam T. Fox<sup>1</sup>

*1 Division of Asthma, Allergy and Lung Biology, Department of Paediatric Allergy, King's College London and Guy's and St. Thomas' Hospitals NHS Foundation Trust, London, UK;*

*2 Institute of Child Health, University College of London, London, UK*

*Current Pediatric Reviews, 2018, 14, 164-170*

## SAMENVATTING:

### Achtergrond:

Het is bekend dat er een gemeenschappelijke wisselwerking is tussen atopische omstandigheden en dat het hebben van één atopische aandoening vatbaar is voor de ontwikkeling van anderen. De link tussen astma en voedselallergie is door de jaren heen goed onderzocht; hoewel het exacte samenspel tussen de twee atopische aandoeningen nog volledig moet worden beschreven.

Onderzoek suggereert dat kinderen die zowel astma als voedselallergie hebben, een groter risico lopen op ernstigere astmatische episodes.

### Conclusie:

**Ze lopen ook het risico op een astma-aanval veroorzaakt door voedselallergenen en op voedselallergenen geïnduceerde anafylaxie. Daarom is het belangrijk voor klinici om de associatie tussen deze twee atopische omstandigheden te begrijpen en te herkennen.**

**Dit om kinderen en hun families de juiste behandeling en beheer te geven om mogelijk levensbedreigende gebeurtenissen met betrekking tot hun ziektes te voorkomen.**

## 1. INLEIDING

Allergische ziekten zoals astma, eczeem, allergisch rhinitis en voedselallergie komen vaak voor bij pediatrische patiënten globaal en vaak naast elkaar bestaan. De weg waarin ze aanwezig zijn, wordt vaak 'atopisch' genoemd 'marche', die de natuurlijke voortgang van de ontwikkeling beschrijft van atopische ziekte gedurende de kindertijd en adolescentie<sup>[1]</sup>. De relatie tussen deze atopische ziekten duidt op causaliteit bij de ontwikkeling van één atopische aandoening verhoogt het risico om een ander te ontwikkelen. Deze kinderen vaak aanwezig met eczeem in de kindertijd en vervolgens doorgaan met het ontwikkelen van voedselallergieën, allergische

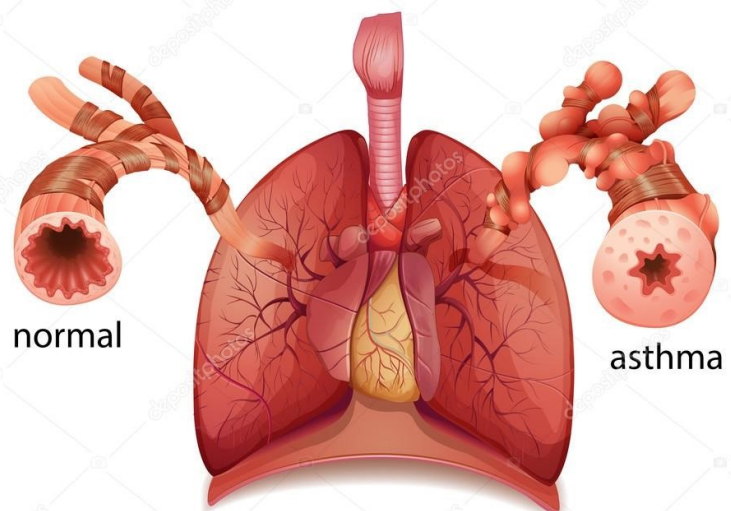


rhinitis en astma naarmate ze ouder worden. Deze progressie kan verder zijn uitgelegd door ons begrip van de dual-barrier hypothese, wat suggereert dat vroege allergische overgevoeligheid voor milieu- en voedselallergenen ontstaan door afbraak van de integriteit van de huidbarrière<sup>[2, 3]</sup>. Mutaties in de filaggrine-gen, een belangrijk structureel eiwit in de epidermis, is aangetoond dat het risico op het ontwikkelen van eczeem verhoogt<sup>[4]</sup>. Studies hebben aangetoond dat kinderen met eczeem een groter risico op het ontwikkelen van voedselallergie hebben, bijvoorbeeld meldde een studie door Horimukai et al. dat 50% van de kinderen met eczeem voedselallergie tegen 1 jaar oud ontwikkelde<sup>[5]</sup>. Martin et al <sup>[6]</sup> toonden aan dat het risico op voedselallergie bij zuigelingen met eczeem werd verhoogd door een vroege leeftijd van begin en toenemend ernst van eczeem symptomen. Dit illustreert het belang van de rol van integriteit van de huidbarrière bij de bescherming van het immuunsysteem voor kinderen van allergische overgevoeligheid als gevolg van blootstelling aan allergenen via de huidroute, waarbij hij heeft aangetoond dat dit als de meest waarschijnlijke oorzaak is van initiële sensibilisatie in pinda-allergie<sup>[7, 8]</sup>. In een recensie door McAleer en Irvine, meldden ze dat ongeveer 70% van de patiënten met ernstig eczeem ontwikkelt later in het leven astma of allergische rhinitis<sup>[4]</sup>. Ze rapporteerden ook dat astmapatiënten met filaggrine mutaties vaak vaker exacerbaties hebben en een moeilijk ziekteverloop. Bewijs heeft aangetoond dat patiënten met filaggrine-verlies-van-functie-mutaties een sterke en significante associatie hebben met voedsel-provocatie bevestigde positieve pinda-allergie<sup>[9]</sup>

## 2. ASTMA

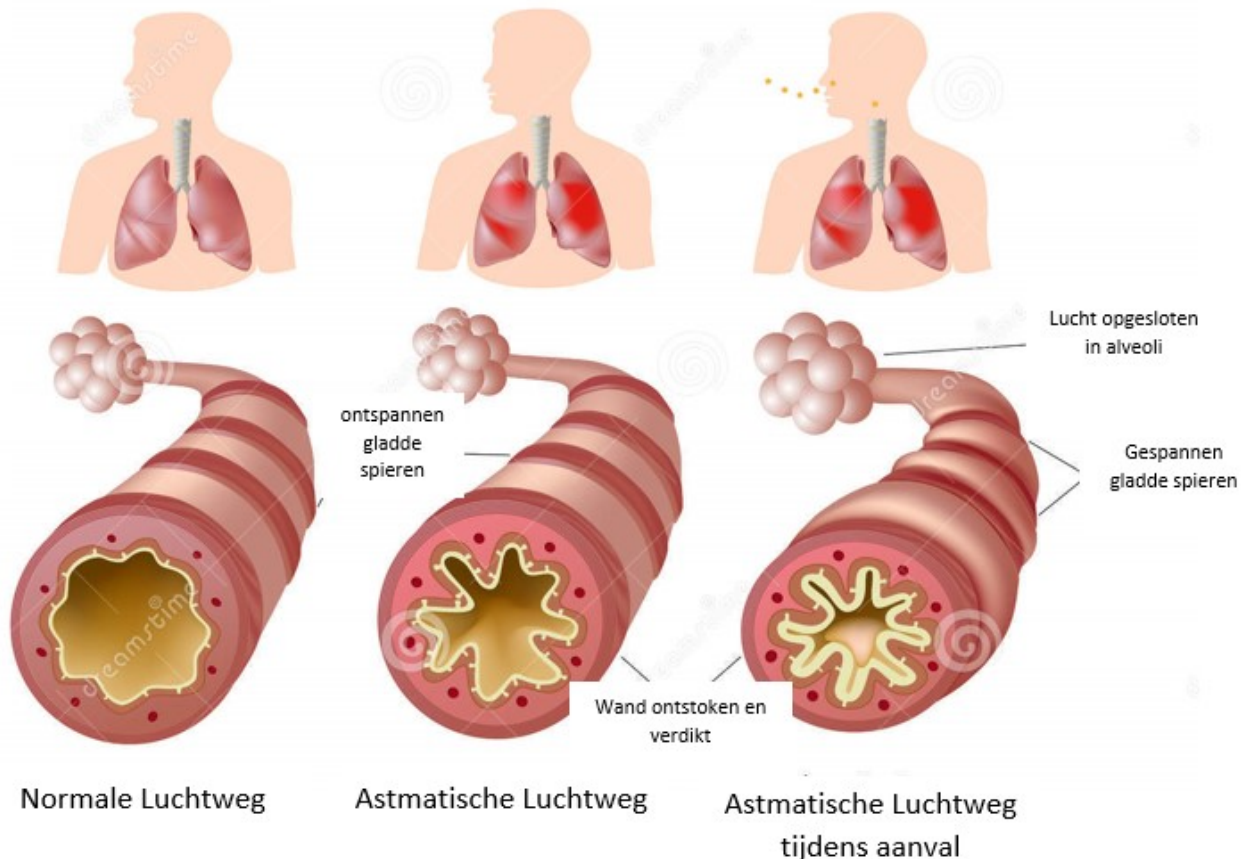
Astma is een van de meest voorkomende lange termijn aandoeningen en het treft ongeveer 9% van de kinderen over de hele wereld<sup>[10]</sup>. De Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) beschrijft astma als een chronische ademhalingsziekte die wordt gekenmerkt door terugkerende aanvallen van kortademigheid en piepende ademhaling. Dit is een gevolg van de luchtweg ontsteking in de longen. Deze treedt op wanneer ze worden geïrriteerd, wat resulteert in

### Asthma - Inflamed Bronchial Tube



een verminderde luchtstroom in en uit de longen vanwege zwelling van de luchtwegen<sup>[11]</sup>. Het klinische beheer van astma blijft veranderen met toenemende vooruitgang in het veld; echter, de steunpilaar behandeling omvat een nauwkeurige beoordeling van astma-ernst, gebruik van bronchodilatoren voor acuut reacties, passende onderhoudsbehandeling inclusief ontstekingsremmend medicijnen (d.w.z. steroïden) evenals behandeling comorbiditeiten zoals allergische rhinitis<sup>[12]</sup>. De primaire doelen in de behandeling van astma volgens de National Astma Educatie en Preventie Programma (NAEPP) zijn het corrigeren van significante hypoxie, snel omkeren van de obstructie luchtstroom en verminderen van de kans op terugval in de toekomst<sup>[13]</sup>.

### Ziektebeeld van Astma



Deze behandelingen omvatten het gebruik van zuurstof, kortwerkend geïnhalede bèta-agonisten, ipratropium bromide, systemische corticosteroïden en magnesiumsulfaat voor acute exacerbaties. Het beheer van astma op de lange termijn omvat regelmatig beoordeling van symptomen en longfunctie evenals therapietrouw behandeling. Er zijn verschillende richtlijnen opgesteld om klinici over de stapsgewijze escalatie in het management van astma te adviseren, maar omvatten het gebruik van kort en langdurig ingeademd bèta-agonisten,



inhalatiecorticosteroïden, leukotriënenreceptor antagonisten en systemische corticosteroïden<sup>[14]</sup>.

De diagnose van astma bij kinderen blijkt een grotere uitdaging te zijn, omdat er verschillende astmafenotypen zijn die worden beschreven in de literatuur met een gebrek aan consistentie<sup>[15, 16]</sup>.

Voorbijgaande en persistente piepende fenotypen zijn beschreven en risicofactoren voor wheeze-persistentie (aanhoudende piepende ademhaling) en -ontwikkeling van astma omvatten allergische ziekte, virale en bacteriële luchtweginfecties en verminderde longfunctie<sup>[15, 17]</sup>.

### 3. VOEDSELALLERGIE

In de afgelopen 30 jaar is de prevalentie van voedselallergie mondiaal toegenomen met 3,5 - 8% van de kinderen, die voedselallergieën hebben<sup>[10, 18, 19]</sup>.

Voedselallergie wordt gedefinieerd als de nadelige immunologische reactie die optreedt bij blootstelling aan voedsel waarbij de nadelige immunologische reactie reproduceerbaar is bij herhaalde blootstelling<sup>[18]</sup>.

Het kan verder worden geclassificeerd als immunoglobuline-E (IgE)-gemedieerde voedselallergie en als niet-IgE gemedieerde voedselallergie. IgE-gemedieerde allergie heeft de neiging om een acuut begin te hebben (meestal binnen 2 uur na blootstelling) vaak presenterend met ademhaling, huid en gastro-intestinale symptomen vergeleken met niet-IgE gemedieerd voedselallergie dat gepaard gaat met een vertraagd begin van symptomen (meestal 12-24 uur), die voornamelijk huid en gastro-intestinaal zijn<sup>[20]</sup>. De basisonderzoeken voor de diagnose voedselallergie omvat een gedetailleerde klinische geschiedenis, huid priktesten en serum specifiek IgE. Echter, de gouden standaard blijft het dubbelblinde, placebo-gecontroleerde voedselprovocatie<sup>[21]</sup>.

Huidige aanbevelingen voor provocatieonderzoeken voor voedselallergieën zijn strikte vermijding van de boosdoener allergenen en afhankelijk van de ernst van de reactie, het bij je dragen van een nood-zelf-injecteerbare adrenaline-injectiepen. Echter, er is onderzoek gedaan naar de behandeling van voedselallergie door desensibilisatie en tolerantie-inductie tot voedselallergenen door middel van orale, sublinguale en epicutane immuuntherapieën<sup>[22]</sup>



#### 4. RELATIE TUSSEN ASTMA EN VOEDSELALLERGIE

Astma en allergie zijn beide complexe ziekten veroorzaakt door milieu- en genetische factoren. Verschillende grote associatiestudies zijn uitgevoerd op astma fenotypen, atopische dermatitis en allergische aandoeningen<sup>[23-25]</sup>. Er zijn genen geïdentificeerd, die het risico op deze atopische aandoeningen ontwikkelen, maar er wordt nog steeds veel niet volledig begrepen en vereist verder onderzoek. In de loop van de jaren is astma in toenemende mate erkend als een ziekte die een allergisch component heeft, hoewel de focus voornamelijk is gericht op milieu-allergenen zoals

Table 1. Randomized Controlled Trials with HDM allergen avoidance alone or with dietary measures\*.

Name of Study	Number	Intervention Started at:	Intervention	Main Outcome Measures	Outcome of Intervention Showing Significant Reduction in:
Study of Prevention of Allergy in Children of Europe (3 cohorts) [69-71]	Newborn: 696 Toddler: 636 School children: 242	Birth 2-4 years 5-7 years	HDM avoidance measures: Mattress covers + advice (for all 3 cohorts)	Allergic sensitization	1yr: Allergic sensitization 2yr: No effect
Manchester Asthma and Allergy Study [66, 72]	620	Prenatal	Extensive HDM avoidance measures: mattress covers, HEPA filter, hardwood flooring, Acarosan	Allergic sensitization Wheeze Airway resistance	HDM allergen levels 1yr: Only severe wheeze
Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy [67, 73, 74]	810	Prenatal	HDM avoidance measures: mattress covers and advice	Total IgE, specific IgE, cough, wheeze, atopic dermatitis	HDM allergen levels 2yr: nocturnal cough
Isle of Wight Prevention Study [68, 75, 76]	120	Birth	Food and HDM allergen avoidance	Allergic sensitization, asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis (AD), food allergy	HDM allergen levels 1yr: asthma, AD, allergic sensitization 2yr: AD, allergic sensitization 4yr: AD and allergic sensitization 8yr: asthma, allergic sensitization
Canadian Asthma Primary Prevention Study [77, 78]	545	Prenatal	Dietary and environmental avoidance	Allergic sensitization, asthma, allergic rhinitis	HDM allergen levels 1yr: asthma, allergic rhinitis 2yr: asthma
Prevention of Atopic Allergy [79]	531	Birth	Dietary and environmental avoidance	Asthma, AD, rhinitis, urticaria	4yr: any allergy (asthma, AD, rhinitis, urticaria)
Childhood Asthma Prevention Study [80, 81]	616	Prenatal	HDM avoidance group Diet (mega-3 fatty acid supplementation) group Combined intervention	Cough, wheeze, asthma, allergic sensitization, total IgE	1.5yr: Diet group – wheeze, HDM group – no effect 3 yr: Diet group – cough, HDM group-sensitization to HDM
PREVASC[82]	476	Prenatal	Multi-faceted environmental exposure-reducing intervention	Asthma	6yrs: inhalant allergen exposure levels HDM

\*Adapted with permission from Professor H. Arshad [65].

allergenen voor katten- en huisstofmijt.



Het is goed ingeburgerd dat blootstelling aan het inhalatie allergeen een factor kan zijn in de verergering van astma, hoewel de invloed van allergeenvermijding bij astma is nog steeds onduidelijk is. Woodcock et al onderzocht de effectiviteit van vermijding van huisstofmijtallergeen in het beheer van astma en vond dat de enkele interventie van het gebruik van allergeen-ondoorlatende hoezen voor het vermijden van huisstofmijtallergeen geen effect had op klinisch astma bij patiënten<sup>[26]</sup>.

Van voedselallergie en astma is aangetoond dat ze vaak naast elkaar bestaan; echter, de exacte link en de mate waarin ze elkaar beïnvloeden worden nog steeds niet volledig begrepen. Ze delen zeer vergelijkbare risicofactoren (d.w.z. ouder- of familiegeschiedenis van allergie, atopisch eczeem en allergeensensibilisatie) en onderzoeken hebben aangetoond dat voedselallergieën die zich ontwikkelen in het eerste levensjaar voorafgaan aan de ontwikkeling van astma<sup>[10, 27]</sup>.

In een onderzoek uitgevoerd door Alduraywish et al., hadden kinderen, die gelijktijdig overgevoelig zijn voor gewoon voedsel en inhalatieallergeen, een hoger risico op het ontwikkelen van astma in vergelijking met overgevoeligheid voor voedsel of inhalatieallergeen alleen, vergeleken met kinderen die niet gevoelig waren<sup>[27]</sup>.

In een ander onderzoek, ontwikkelden kinderen met voedselallergie ook astma bij een hogere prevalentie op een jongere leeftijd, vergeleken met kinderen zonder voedselallergie<sup>[28]</sup>.

Met betrekking tot de timing van voedselsensibilisatie, Illi et al vonden een sterke voorspeller van de ontwikkeling van astma bij kinderen vanaf de schoolleeftijd met voedselallergieën die vroeg in het leven waren ontstaan (d.w.z. vóór 2-jarige leeftijd) met of zonder gelijktijdig inhalatiesensibilisatie<sup>[29]</sup>.

Een recent groot retrospectief cohort onderzoek toonde aan dat voedselallergie geassocieerd was met de ontwikkeling van astma en rhinitis en deze aantallen waren ongeveer verdubbeld bij kinderen met voedselallergie<sup>[30]</sup>. Meer specifiek, die met allergieën voor pinda's, melk en eieren als en degenen met meerdere voedselallergieën hadden een aanzienlijk verhoogd risico op het ontwikkelen van een luchtwegallergie.

Een associatie is ook opgemerkt tussen astma en niet-IgE gemedieerde voedselallergie hoewel dit nog steeds slecht is gedefinieerd. Latcham et al. rapporteerden wheeze bij 27% van de kinderen met niet-IgE gemedieerde voedselallergie, vergeleken met 46% in kinderen met door IgE gemedieerde voedselallergie, maar dit was nog steeds hoger dan degenen die naar verwachting in een niet-geselecteerd cohort zouden hebben<sup>[31]</sup>.

Tweeëndertig procent van 295 kinderen met niet-IgE gemedieerd voedselallergie meldde astma in een Brits cohort, samen met de hoge prevalentie van astma en allergische rhinitis<sup>[32]</sup>. Evenzo zijn hogere percentages astma gemeld bij kinderen met eosinofiele oesofagitis, vaak beschouwd als een voedselallergisch variant met een gerapporteerde prevalentie van astma bij kinderen variërend van 26% - 66%<sup>[33-35]</sup>.



## 5. MECHANISME VAN VOEDSELGEDRAGEN ASTMA

Het exacte mechanisme achter voedsel getriggerde astma is niet volledig begrepen. Ademhalingsuitingen van voedselallergie omvatten hoest, bronchospasmen, rhinitis en larynx oedeem<sup>[10]</sup>. Er is gesuggereerd dat deeltjes ingenomen voedsel kan in de luchtwegen kan worden geïnhaleerd, waardoor het mogelijk wordt dat allergene eiwitten de longstimulerende luchtwegmestcellen kunnen bereiken die een ontstekingsreactie veroorzaken<sup>[10, 20]</sup>. Er zijn verschillende voorbeelden van door voedselproteïnen verstuikte ademhalingsreacties. Bijvoorbeeld in Barcelona, is er een eerdere associatie van door soja-eiwit veroorzaakte ernstige en in sommige gevallen fataal astma<sup>[36]</sup>. Gevriesdroogd vis-eiwit allergeen is gedetecteerd in open lucht van vismarkten en dat veroorzaakt ademhaling gerelateerde symptomen als gevolg van inademing van het eiwit<sup>[37]</sup>.

In de beroepssetting, is 1% van volwassen astma te wijten aan voedselallergenen via blootstelling via inademing of huidroutes. Het meest bekende voorbeeld is bakkersastma bij het inademen van bloem of poeder van graan dat een IgE-gemedieerde allergische reactie inducerend astma-achtige symptomen veroorzaakt. Dit wordt veroorzaakt door blootstelling aan de geïnhaleerde meelproteïnen en wordt gediagnosticeerd door een consistente geschiedenis van werk gerelateerde astmasymptomen, huidpriktesten aan graaneiwwitten en de gouden standaardtest van een specifieke inhalatie provocatie voor allergenen in de bakkerij<sup>[38]</sup>.

Evenzo wordt dit gezien in arbeiders die sneeuwkrabben verwerken en die cumulatief zijn blootstelling aan allergenen van de sneeuwkrab wat heeft geresulteerd in beroepsmatige astma en beroepsallergie<sup>[39]</sup>. Roberts et al voerde bronchiale provocaties uit met aërosolen in kinderen met bewezen IgE gemedieerde voedselallergie en astma<sup>[40]</sup>. Ze vonden dat ondanks het vermijden van het betrokken voedsel (dat wil zeggen vis, melk, eieren, kikkererwten, boekweit), de kinderen slechter chronische astmasymptomen hadden op de blootstelling aan het voedsel (dat wil zeggen, gezinnen bleven het voedsel thuis koken). Toen de families ophielden met koken van het eten in het huis, was er een reductie in de symptomen bij het kind en de noodzaak van behandeling met inhalatiecorticosteroiden<sup>[40]</sup>.

## 6. BIJDRAGENDE FACTOREN

Ongeveer 50% van de voedselallergische kinderen heeft allergische reacties waarbij luchtwegklachten optreden<sup>[4]</sup> en 4- 8% van de astmatische patiënten heeft voedselallergie<sup>[20]</sup>. De associatie tussen het risico op het ontwikkelen van astma bij kinderen met voedselallergie kan het gevolg zijn van verschillende bijdragende factoren. Allereerst de immunreactie van de patient op de presentatie van een allergeen veroorzaakt vrijkomen van pro-inflammatoire allergische cytokinen resulterend in een toename van IgE-niveaus<sup>[42]</sup>.



Hoog IgE niveaus en huidreactiviteit voor een aeroallergeen zijn gekoppeld geweest aan een verhoogd risico op astma<sup>[43]</sup>. In een cohortonderzoek onder net geboren baby's uitgevoerd door Mrazek et al, was een van de voorspellende factoren van het vroeg optredende astma hoge serum-IgE-niveaus bij 6 maanden oud maar met hoge niveaus werden ook aangetoond dat er een sterke relatie met de ontwikkeling van astma in schoolleeftijd was <sup>[44, 45]</sup>. Meer specifiek, een ander onderzoek heeft aangetoond dat 90% van de kinderen met astma een positieve huiduitslag hebben op priktests (die duiden op de aanwezigheid van specifieke IgE) aan veel voorkomende allergenen zoals huisstofmijt, Alternaria schimmel, hond, kat en kakkerlak<sup>[42]</sup>.

Ten tweede zijn er zijn seizoensgebonden veranderingen geassocieerd met verhoogde astma-exacerbaties die samenvallen met seizoensgebonden toegenomen aeroallergeen niveaus zoals grasstuifmeel in de lente <sup>[46]</sup> en stof mijt in het najaar <sup>[47]</sup>. Deze specifieke IgE-antigenen binden aan mestcellen en basofielen, mediators in de luchtwegen, wat een ontsteking van het lichaam kan veroorzaken, wat na verloop van tijd kan resulteren in luchtweghermodellering <sup>[42]</sup> en vervolgens de persistentie van astma.

Ten derde, het gebruik van anti-IgE-behandelingen bij astmatische patiënten zijn succesvol geweest, wat sterker wijst naar de rol van IgE in de pathogenese (*ziektebeeld*) van astma.

Omalizumab is een monoklonaal anti-IgE-antilichaam dat wordt gebruikt bij de behandeling van IgE-gemedieerde ziektes. Studies hebben aangetoond dat het gebruik van omalizumab effectief is geweest in het verminderen van de behoefte aan corticosteroïden behandeling inclusief de volledige stopzetting van corticosteroïden vergeleken met placebo <sup>[42]</sup>. Het is aangetoond dat astma-gerelateerde symptomen verminderen, het gebruik van corticosteroïden vermindert en de kwaliteit van leven van astmapatiënten verbetert<sup>[48]</sup>. Hoewel er veel andere genetische en omgevingsfactoren zijn die bijdragen aan kinderastma, is er bewijs voor dat suggereert dat atopische status en blootstelling aan allergenen bijdragende factoren zijn.

## 7. SPECIFIEKE VOEDSELALLERGENEN

Er is ook onderzoek uitgevoerd naar specifiek voedselallergenen, hun verband met luchtwegklachten en de ontwikkeling van astma. In een follow-up, was de studie van een geboortecohort van 1218 kinderen, met een ei-allergie in de kindertijd voorspellend voor respiratoire allergie later in de kindertijd<sup>[49]</sup>. Meer specifiek rapporteerden ze een positieve voorspellende waarde van 80% als het kind ook eczeem had<sup>[49]</sup>.

Een ander onderzoek van 100 baby's met een hoog risico op het ontwikkelen van astma en atopie (d.w.z. had atopische ouders) toonde die gevoeligheid voor ei en melk in hun eerste levensjaar en was voorspellend voor volwassenen astma<sup>[50]</sup>.





Summers et al hebben dat gevonden bij patiënten met pinda of notenallergie, het risico op levensbedreigende bronchospasmen na inname van noten was hoger in patiënten met een voorgeschiedenis van ernstig astma ( $p < 0,0001$ )<sup>[51]</sup>.

## 8. ASTMA'S MORBIDITEIT EN MORTALITEIT

Met betrekking tot astma morbiditeit bij kinderen, bleek volgens Simpson et al dat het hebben van pinda- en melkallergie beide waren geassocieerd met een toegenomen aantal hospitalisaties ( $p = 0,009$ ,  $0,016$ ) en met een melkallergie geassocieerd met een verhoogd gebruik van systemische steroïden ( $p = 0,001$ )<sup>[52]</sup>.

Dit werd ook aangetoond in een ander onderzoek waarbij kinderen werden gediagnosticeerd met astma die ook pinda-allergie hadden en ze hadden een 2,32-keer hogere ziekenhuisopname en een 1,59 keer hogere snelheid van systemisch steroïde gebruik<sup>[53]</sup>. In een onderzoek van astmatische volwassenen, was allergie voor meer dan één voedingsmiddel onafhankelijk geassocieerd met een hoger risico op levenslange hospitalisaties en spoedeisende hulp bezoeken voor astma, maar ook verhoogd frequentie van gebruik van orale steroïden<sup>[54]</sup>.

Tallose onderzoeken hebben gekeken naar het verband tussen voedselallergie en levensbedreigend astma en daar zijn bewijzen voor die suggereren dat blootstelling aan voedselallergenen een risicofactor kan zijn voor levensbedreigend astma.

In een cohortonderzoek van pinda-allergische kinderen, stierven vier van de 46 proefpersonen (9%) aan een exacerbatie van astma tijdens de follow-up periode. Dat vertegenwoordigt een significant hoog sterftcijfer voor een astmatische populatie<sup>[55]</sup>. Een andere cohortonderzoek van 12.000 proefpersonen in de leeftijd van 5-54 jaar hadden 129 proefpersonen 'fataal' astma, waarvan de belangrijkste vaststelling was dat het aantal voorschriften van bronchodilatoren (meer dan 10 recepten of meer) was geassocieerd met een verhoogd risico op bijna-fatale astma. Ze vonden ook dat voedselallergie een onafhankelijke risicofactor blijkt te zijn voor bijna-fataal astma (odds ratio 5.1, 95% CI 2.4-11.1)<sup>[56]</sup>.

Mitchell et al voerden een populatie-gebaseerde case-control onderzoek uit op 45 bijna-fatale astmapatiënten (gedefinieerd als de ademhaling intensive careafdeling vereist) en ontdekte dat degenen met bijna-fatale afloop door astma meer voedselallergisch hadden (OR 3.6, 1.6-8.2) en / of anafylaxie hebben gehad (OR 5.6, 2.7-10.6)<sup>[57]</sup>. Door het vinden van voedselallergie als een risicofactor voor levensbedreigend astma werd ook gezien in het onderzoek van Vogel et al bij kinderen met potentieel fataal astma (d.w.z. kinderen die pediatrie opvang nodig heeft) voor kinderen die op de afdeling gebaseerde astmabehandeling of ambulante zorg had (d.w.z. gezien op afdeling spoedeisende hulp maar geen ziekenhuisopname vereist)<sup>[58]</sup>.

Een prospectief studie waarin kinderen met de leeftijd van 1-16 jaar oud met levensbedreigend astma (d.w.z. astma en voedselallergie vereist toelating tot pediatrie intensive care) worden vergeleken met mensen met niet-leven-



dreigende astma, toonde aan dat de aanwezigheid van voedselallergie (OR 5.89, 1.06-32.61) en meerdere eerdere opnames voor astma (OR 9.85, 1.04-93.27) beide aanzienlijk waren geassocieerd met levensbedreigend astma [59].

Astma lijkt ook een risicofactor te zijn voor anafylaxie en lijkt een factor te zijn die geassocieerd is met slechte resultaten bij kinderen met voedselallergie [20].

Pumphrey et al vonden dat een meerderheid van dodelijke reacties toegeschreven aan voedselallergie in de eerste plaats astmatische reacties waren bij patiënten die dagelijks worden behandeld met astma en in het bijzonder is geïdentificeerd als een belangrijke component bij fatale reacties op voedsel bij kinderen [60].

In een onderzoek van Boyano-Martinez et al. hadden kinderen met koemelkallergie een 10-voudige hogere kans op een ernstige reactie als ze ook astma hadden [61].

In een serie over dodelijke slachtoffers als gevolg van anafylactische reacties op voedsel, had de meerderheid van de beoordeelde kinderen een diagnose van astma [62] met luchtwegklachten die verantwoordelijk zijn voor de ernst van de reacties.

Daarom, in overeenstemming met richtlijnen opgesteld door organisaties zoals de Europese Academie voor Allergie en Klinische Immunologie (EAACI), schrijven veel kinderallergologen vaak injecteerbare adrenaline-apparaten voor patiënten met zowel astma en voedselallergie voor [20, 63, 64].

Talrijke preventiestudies zijn uitgevoerd met het kijken door het effect van dieetuitsluiting en huisstofmijt maatregelen ter voorkoming van allergieën bij toekomstige atopie bij kinderen (Tabel 1) [65].

Er is enig bewijs van significante vermindering bij symptomen zoals ernstig piepen en nachtelijk hoesten tegen 1-2 jaar [66, 67] en bijvoorbeeld in het Isle of Wight Preventie-onderzoek, ook vermindering van astma bij kinderen op 8-jarige leeftijd [68]; echter, of voedselvermijding vroeg in het leven een rol speelt bij de preventie van astma later in het leven moet nog worden bepaald.

## 9. KLINISCHE IMPLICATIES / BEHEER

Gezien het nauwe verband tussen astma en voedselallergie, is het belangrijk om te zoeken naar voedselallergie bij patiënten met astma en om te zoeken naar astma bij patiënten met voedselallergie.

Een gedetailleerd en een zorgvuldige klinische geschiedenis moet worden afgenomen om mogelijke triggers te identificeren en indien nodig vermijding.

Astmatische patiënten met meerdere voedselallergieën en hospitalisaties vereisen zorgvuldige monitoring en toegang tot geïnhalede bèta-agonisten en zelf-injecteerbare adrenaline moet worden verstrekt.

Voorts in noodsituaties, moet intramusculair adrenaline worden overwogen in status astmaticus als de patiënt voedselallergieën heeft gekend en op dezelfde manier, moeten patiënten die staan bekend als voedselallergisch en bij de aanwezigheid van luchtwegensymptomen, moeten deze worden behandeld met bèta-agonisten.



## CONCLUSIE

**Het is mogelijk dat kinderen die zowel astma als voedselallergie hebben een verhoogd risico op ernstiger astmatische reacties hebben, omdat ze vatbaarder kunnen zijn voor het uitlokken door voedselallergenen ofwel met een astmatische reactie of een voedselgerelateerde anafylaxie.**

**Artsen hebben de verantwoordelijkheid om de associatie te herkennen tussen deze ziekten en deze kinderen, gezien het hogere risico van levensbedreigende astma en anafylaxie, van de noodzakelijke behandelingen (d.w.z. geïnhalede bèta-agonisten en zelf-injecteerbare adrenaline-injectoren als redmiddel) te voorzien!**

### REFERENCES

- [1] Shaker M. New insights into the allergic march. *Curr Opin Pediatr* 2014; 26(4): 516-20.
- [2] Allen KJ, Koplin JJ. Why does Australia appear to have the highest rates of food allergy? *Pediatr Clin North Am* 2015; 62(6): 1441-51.
- [3] Kelleher MM, Dunn-Galvin A, Gray C, *et al.* Skin barrier impairment at birth predicts food allergy at 2 years of age. *J Allergy Clin Immunol* 2016; 137(4): 1111-16.
- [4] McAleer MA, Irvine AD. The multifunctional role of filaggrin in allergic skin disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 131(2): 280-91.
- [5] Horimukai K, Morita K, Narita M, *et al.* Application of moisturizer to neonates prevents development of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134(4): 824-30.
- [6] Martin PE, Eckert JK, Koplin JJ, *et al.* Which infants with eczema are at risk of food allergy? Results from a population-based cohort. *Clin Exp Allergy* 2015; 45(1): 255-64.
- [7] Fox AT, Sasieni P, du Toit G, Syed H, Lack G. Household peanut consumption as a risk factor for the development of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123(2): 417-23.
- [8] Chan SM, Turcanu V, Stephens AC, Fox AT, Grieve AP, Lack G. Cutaneous lymphocyte antigen and  $\text{IL-4}$  T-lymphocyte responses are associated with peanut allergy and tolerance in children. *Allergy* 2012; 67(3): 336-42.
- [9] Brown SJ, Asai Y, Cordell HJ, *et al.* Loss-of-function variants in the filaggrin gene are a significant risk factor for peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(3): 661-7.
- [10] Caffarelli C, Garrubba M, Greco C, Mastroianni C, Povesi Dascola C. Asthma and Food Allergy in Children: Is there a connection or interaction? *Front Pediatr* 2016; 4: 34.
- [11] Organization WH. Asthma: Definition. Chronic respiratory diseases 2016 [cited 2016 14 September]; Available from: <http://www.who.int/respiratory/asthma/definition/en/>
- [12] Foroughi S, Thyagarajan A, Stone KD. Advances in pediatric asthma and atopic dermatitis. *Curr Opin Pediatr* 2005; 17(5): 658-63.
- [13] Pardue Jones B, Fleming GM, Otillio JK, Asokan I, Arnold DH. Pediatric acute asthma exacerbations: Evaluation and management from emergency department to intensive care unit. *J Asthma* 2016;53(6): 607-17.
- [14] British Thoracic Society, S.I.G.N., Quick reference guide: British Guideline on the Management of Asthma. 2016.
- [15] Cowan K, Guilbert TW. Pediatric asthma phenotypes. *Curr Opin Pediatr* 2012; 24(3): 344-51.
- [16] Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, *et al.* Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: An evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32(4): 1096-110.
- [17] Covar, R.A. Strunk R, Zeiger RS, *et al.* Predictors of remitting, periodic, and persistent childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125(2): 359-66.
- [18] Sampson HA. Update on food allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(5): 805-19.
- [19] Anagnostou K, Meyer R, Fox A, Shah N. The rapidly changing world of food allergy in children. *F1000Prime Rep* 2015; 7: 35.
- [20] Roberts G, Lack G. Food allergy and asthma-what is the link? *Paediatr Respir Rev* 2003; 4(3): 205-12.
- [21] Muraro A, Dubois AE, DunnGalvin A, *et al.* EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Food allergy health-related quality of life measures. *Allergy* 2014; 69(7): 845-53.
- [22] Pesek RD, Jones SM. Current and emerging therapies for IgE-mediated food allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016; 16(4): 28.
- [23] Tamari M, Tomita K, Hirota T. Genome-wide association studies of asthma. *Allergol Int* 2011; 60(3): 247-52.
- [24] Bin L, Leung DY. Genetic and epigenetic studies of atopic dermatitis. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016; 12: 52.
- [25] Tamari M, Tanaka S, Hirota T. Genome-wide association studies of allergic diseases. *Allergol Int* 2013; 62(1): 21-8.
- [26] Woodcock A, Forster L, Matthews E, *et al.* Control of exposure to mite allergen and allergen-impermeable bed covers for adults with asthma. *N Engl J Med* 2003; 349(3): 225-36.
- [27] Alduraywish SA, Standl M, Lodge CJ, *et al.* Is there a march from early food sensitization to later childhood allergic airway disease?



- Results from two prospective birth cohort studies. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 28(1): 30-37.
- [28] Schroeder A, Kumar R, Pongracic JA, *et al.* Food allergy is associated with an increased risk of asthma. *Clin Exp Allergy* 2009; 39(2): 261-70.
- [29] Illi S, von Mutius E, Lau S, *et al.* The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(5): 709-14.
- [30] Hill DA, Grundmeier RW, Ram G, Spergel JM. The epidemiologic characteristics of healthcare provider-diagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: A retrospective cohort study. *BMC Pediatr* 2016; 16: 133.
- [31] Latcham F, Merino F, Lang A, *et al.* A consistent pattern of minor immunodeficiency and subtle enteropathy in children with multiple food allergy. *J Pediatr* 2003; 143(1): 39-47.
- [32] Meyer R, Fleming C, Dominguez-Ortega G, *et al.* Manifestations of food protein induced gastrointestinal allergies presenting to a single tertiary paediatric gastroenterology unit. *World Allergy Organ J* 2013; 6(1): 13.
- [33] Roy-Ghanta S, Larosa DF, Katzka DA. Atopic characteristics of adult patients with eosinophilic esophagitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6(5): 531-5.
- [34] Sugnanam KK, Collins JT, Smith PK, *et al.* Dichotomy of food and inhalant allergen sensitization in eosinophilic esophagitis. *Allergy* 2007; 62(11): 1257-60.
- [35] Assa'ad AH, Putnam PE, Collins MH, *et al.* Pediatric patients with eosinophilic esophagitis: an 8-year follow-up. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(3): 731-8.
- [36] Antó JM, Sunyer J, Rodriguez-Roisin R, Suarez-Cervera M, Vazquez L. Community outbreaks of asthma associated with inhalation of soybean dust. *N Engl J Med* 1989; 320(17): 1097-102.
- [37] Taylor AV, Swanson MC, Jones RT, *et al.* Detection and quantitation of raw fish aeroallergens from an open-air fish market. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 166-9.
- [38] Quirce S, Diaz-Perales A. Diagnosis and management of grain-induced asthma. *Allergy Asthma Immunol Res* 2013; 5(6): 348-56.
- [39] Gautrin D, Cartier A, Howse D, *et al.* Occupational asthma and allergy in snow crab processing in Newfoundland and Labrador. *Occup Environ Med* 2010; 67(1): 17-23.
- [40] Roberts G, Golder N, Lack G. Bronchial challenges with aerosolized food in asthmatic, food-allergic children. *Allergy* 2002; 57(8): 713-7.
- [41] James JM. Respiratory manifestations of food allergy. *Pediatrics* 2003; 111: 1625-30.
- [42] Milgrom H, Berger W, Nayak A, *et al.* Treatment of childhood asthma with anti-immunoglobulin E antibody (omalizumab). *Pediatrics* 2001; 108(2): E36.
- [43] Burrows B, Martinez FD, Halonon M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989; 320(5): 271-7.
- [44] Mrazek DA, Klinnert M, Mrazek PJ, *et al.* Prediction of early-onset asthma in genetically at-risk children. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27(2): 85-94.
- [45] Klinnert MD, Nelson HS, Price MR, Adinoff AD, Leung DY, Mrazek DA. Onset and persistence of childhood asthma: predictors from infancy. *Pediatrics* 2001; 108(4): E69.
- [46] Alduraywish SA, Lodge CJ, Vicendese D *et al.* Sensitization to milk, egg and peanut from birth to 18 years: A longitudinal study of a cohort at risk of allergic disease. *Pediatr Allergy Immunol* 2015; 27(1): 83-91.
- [47] van der Heide S, De Monchy JG, De Vries K, Dubois AE, Kauffman HF. Seasonal differences in airway hyperresponsiveness in asthmatic patients: Relationship with allergen exposure and sensitization to house dust mites. *Clin Exp Allergy* 1997; 27(6): 627-33.
- [48] D'Amato G, Liccardi G, Noschese P, Salzillo A, D'Amato M, Cazzola M. Anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab) in the treatment of atopic asthma and allergic respiratory diseases. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004; 3(3): 227-9.
- [49] Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Arshad SH. Egg allergy in infancy predicts respiratory allergic disease by 4 years of age. *Pediatr Allergy Immunol* 2000; 11(3): 162-7.
- [50] Rhodes HL, Sporik R, Thomas P, Holgate ST, Cogswell JJ. Early life risk factors for adult asthma: A birth cohort study of subjects at risk. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108(5): 720-5.
- [51] Summers CW, Pumphrey RS, Woods CN, McDowell G, Pemberton PW, Arkwright PD. Factors predicting anaphylaxis to peanuts and tree nuts in patients referred to a specialist center *J Allergy Clin Immunol* 2008; 12(3): 632-8.
- [52] Simpson AB, Glutting J, Yousef E. Food allergy and asthma morbidity in children. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42(6): 489-95.
- [53] Simpson AB, Yousef E, Hossain J. Hossain. Association between peanut allergy and asthma morbidity *J Pediatr* 2010; 156(5): 777-81.
- [54] Berns SH, Halm EA, Sampson HA, Sicherer SH, Busse PJ, Wisnivesky JP. Food allergy as a risk factor for asthma morbidity in adults. *J Asthma* 2007; 44(5): 377-81.
- [55] Bock SA, Atkins FM. The natural history of peanut allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83(5): 900-4.
- [56] Ernst P, Habbick B, Suissa S, *et al.* Is the association between inhaled beta-agonist use and life-threatening asthma because of confounding by severity? *Am Rev Respir Dis* 1993; 148(1): 75-9.
- [57] Mitchell I, Tough SC, Semple LK, Green FH, Hessel PA. Nearfatal asthma: A population-based study of risk factors. *Chest* 2002; 121(5): 1407-13.
- [58] Vogel NM, Katz HT, Lopez R, Lang DM. Food allergy is associated with potentially fatal childhood asthma. *J Asthma* 2008; 45(10): 862-6.
- [59] Roberts G, Patel N, Levi-Schaffer F, Habibi P, Lack G. Food allergy as a risk factor for life-threatening asthma in childhood: A case-controlled study. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(1): 168-74.
- [60] Pumphrey R. Anaphylaxis: Can we tell who is at risk of a fatal reaction? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4(4): 285-90.
- [61] Boyano-Martinez T, Garcia-Ara C, Pedrosa M, Diaz-Pena JM, Quirce S. Accidental allergic reactions in children allergic to cow's milk proteins. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123(4): 883-8.
- [62] Bock SA, Muñoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107(1): 191-3.
- [63] Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133(2): 291-307.



- [64] Muraro A, Roberts G, Worm M, *et al.* Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2014; 69(8): 1026-45.
- [65] Arshad SH. Primary prevention of asthma and allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116(1): 3-14.
- [66] Custovic A, Simpson BM, Simpson A, Kissen P, Woodcock A. Effect of environmental manipulation in pregnancy and early life on respiratory symptoms and atopy during first year of life: A randomised trial. *Lancet* 2001; 358(9277): 188-93.
- [67] Koopman LP, van Strien RT, Kerkhof M, *et al.* Placebo-controlled trial of house dust mite-impermeable mattress covers: Effect on symptoms in early childhood. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(3): 307-13.
- [68] Arshad SH, Bateman B, Sadeghnejad A, Gant C, Matthews SM. Prevention of allergic disease during childhood by allergen avoidance: The Isle of Wight prevention study. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119(2): 307-13.
- [69] Halmerbauer G, Gartner C, Schier M, *et al.* Study on the prevention of allergy in Children in Europe (SPACE): Allergic sensitization in children at 1 year of age in a controlled trial of allergen avoidance from birth. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13:47-54.
- [70] Horak F Jr, Matthews S, Ihorst G, *et al.* Effect of miteimpermeable mattress encasings and an educational package on the development of allergies in a multinational randomized, controlled birth-cohort study - 24 months results of the Study of Prevention of Allergy in Children in Europe. *Clin Exp Allergy* 2004; 34(8):1220-5.
- [71] Tsitoura S, Nestoridou K, Botis P, *et al.* Randomized trial to prevent sensitization to mite allergens in toddlers and preschoolers by allergen reduction and education: One-year results. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156(10): 1021-7.
- [72] Custovic A, Simpson BM, Simpson A, *et al.* Manchester Asthma and Allergy Study: Low-allergen environment can be achieved and maintained during pregnancy and in early life. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105: 252-8.
- [73] van Strien RT, Koopman LP, Kerkhof M, *et al.* Mattress encasings and mite allergen levels in the Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy study. *Clin Exp Allergy* 2003; 33(4): 490-5.
- [74] Brunekreef B, Smit J, de Jongste J, *et al.* The prevention and incidence of asthma and mite allergy (PIAMA) birth cohort study: Design and first results. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13(Suppl. 15): 55-60.
- [75] Hide DW, Matthews S, Tariq S, Arshad SH. Allergen avoidance in infancy and allergy at 4 years of age. *Allergy* 1996; 51(2): 89-93.
- [76] Arshad SH, Hamilton RG, Adkinson NF Jr. Repeated aerosol exposure to small doses of allergen. A model for chronic allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1900-6.
- [77] Becker A, Watson W, Ferguson A, Dimich-Ward H, Chan-Yeung M. The Canadian asthma primary prevention study: outcomes at 2 years of age. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113(4): 650-6.
- [78] Chan-Yeung M, Manfreda J, Dimich-Ward H, Ferguson A, Watson W, Becker A. A randomized controlled study on the effectiveness of a multifaceted intervention program in the primary prevention of asthma in high-risk infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154(7): 657-63.
- [79] Bruno G, Giampietro PG, Businco L. Results of a multicentric study for the prevention of atopic allergy. 48 months of follow up. *Minerva Pediatr* 1996; 48(10): 413-9.
- [80] Mihrshahi S, Peat JK, Marks GB, *et al.* Eighteen-month outcomes of house dust mite avoidance and dietary fatty acid modification in the Childhood Asthma Prevention Study (CAPS). *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(1): 162-8.
- [81] Peat JK, Mihrshahi S, Kemp AS, *et al.* Three-year outcomes of dietary fatty acid modification and house dust mite reduction in the Childhood Asthma Prevention Study. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(4): 807-13.
- [82] Maas T, Dompeling E, Muris JW, Wesseling G, Knottnerus JA, van Schayck OC. Prevention of asthma in genetically susceptible children: A multifaceted intervention trial focussed on feasibility in general practice. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22(8): 794-802