Koemelkallergie: een passe-partout voor huilbaby's?

Dr. Caroline Bervoets (KU Leuven)

Promotor: prof. dr. Patrik Vankrunkelsven (KU Leuven)

Co-promotor: dr. Luigi Genevrois (WGC De Ridderbuurt)

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde
2013

ABSTRACT

Context: Excessief huilen bij baby's is een frequent voorkomend probleem. Alhoewel het – als medische oorzaken zijn uitgesloten - een zelflimiterende aandoening is, is er een prangende vraag van de verzorgers naar een 'behandeling'. Eén van de vaak geopperde voorstellen, is het starten van een hypoallergene voeding. Als de verzorgers beterschap bemerken, krijgt de zuigeling meestal zonder formele diagnostiek het etiket 'allergisch aan koemelk' opgeplakt.

Onderzoeksvraag: Met deze thesis willen we een overzicht bieden van de wetenschappelijke kennis die er vergaard is rond het onderwerp koemelkallergie. Welke richtlijnen zijn er voor de aanpak in de huisartsenpraktijk en kunnen we op basis van de literatuur een gestaafde keuze maken uit de verschillende aanbevelingen?

Methode: We voerden een literatuurstudie uit, gebaseerd op het watervalprincipe. Eerst werden via de digitale bibliotheek van Cebam de geldende richtlijnen over koemelkallergie opgezocht. Ook de site van Kind en Gezin werd doorzocht. De geïncludeerde richtlijnen werden onderling vergeleken. Vervolgens zochten we in Medline via PubMed met de zoektermen "cow's milk allergy" en "cow milk allergy" en met de MeSH term "Milk Hypersensitivity" voor de periode van 01/01/2009 tot 01/03/2013 naar publicaties in Engels- en Nederlandstalige peer reviewed tijdschriften.

Resultaten: Koemelkallergie wordt waarschijnlijker als er symptomen zijn in meerdere orgaansystemen. Voor de diagnose is de dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatietest de gouden standaard. Bij zuigelingen kan een open eliminatie-provocatietest volstaan, doch deze heeft een positief predictieve waarde van slechts 50%. Voor de behandeling is enkel een eliminatie van koemelk uit het dieet effectief. Klassiek wordt een kunstvoeding op basis van een extensief hydrolysaat van koemelk voorgesteld.

Conclusies: Voor het stellen van de diagnose van koemelkallergie is een gunstige evolutie van symptomen bij een eliminatiedieet niet voldoende. Hiervoor is ook een provocatietest nodig. Bij huilbaby's valt eventueel een kortdurend therapeutisch eliminatiedieet voor koemelk zonder diagnose van koemelkallergie te overwegen. Dit dieet dient gepaard te gaan met een uitgebreide counseling van de verzorgers en aandacht voor de mogelijke nevenwerkingen van een eliminatiedieet, zoals het vroegtijdig stoppen van de borstvoeding.
De NHG standaard 'voedselovergevoeligheid' geeft evidence based, voor de huisarts toepasbare aanbevelingen voor de aanpak van koemelkallergie, mits twee opmerkingen: kunstvoeding op basis van soja kan volgens onze inzichten wel gebruikt worden in de behandeling van koemelkallergie en het maken van een onderscheid tussen IgE-gemedieerde en niet-IgE-gemedieerde allergie kan nuttig zijn voor de prognose van de aandoening.

E-mail: caroline.bervoets@gmail.com

ICPC-code: A92

INHOUDSOPGAVE

1. MOTIVATIE EN VOORWOORD 1

2. INLEIDING: EEN HUILBABY? 2
2.1 Definitie en diagnose van huilbaby 2
2.2 Natuurlijk verloop van excessief huilen bij baby's 3
2.3 Etiologie van excessief huilen bij baby's 3
2.4 Behandeling van excessief huilen bij baby's 5

3. METHODE 7
3.1 Richtlijnen 7
3.2 Primaire bronnen 8

4. RESULTATEN 9
4.1 Symptomen 9
4.2 Prevalentie 12
4.3 Diagnostiek 12
4.3.1 Voedselprovocatietesten 13
4.3.2 Bepaling van specifiek IgE en huidpriktesten 15
4.3.3 Huidplakproeven 16
4.3.4 Eliminatie zonder provocatie 16
4.4 Behandeling 17
4.4.1 Kunstvoeding op basis van gehydrolyseerde koemelkeiwitten 18
4.4.2 Kunstvoeding op basis van soja 18
4.4.3 Kunstvoeding op basis van hydrolysaat van rijsteiwitten 20
4.4.4 Probiotica 20
4.4.5 Hyposensibilisatie 21
4.4.6 Herintroductie van koemelkeiwitten 21

4.5 Preventie 23
4.5.1 Diëten van de moeder tijdens zwangerschap of lactatie 23
4.5.2 Gebruik van koemelkeiwithydrolysaten als preventie 23
4.5.3 Timing van introductie van koemelkeiwitten 24
4.5.4 Gebruik van sojakunstvoeding als preventie 24

5. DISCUSSIE 25
5.1 Diagnostiek 25
5.2 Behandeling 27
5.3 Preventie 28

6. CONCLUSIE 29

7. REFERENTIES 30

8. DANKWOORD 37

9. BIJLAGEN 38
Bijlage 1: Tabel 4: Verschillen tussen zes richtlijnen 39
Bijlage 2: Protocol voor open eliminatie-provocatie 40

1. MOTIVATIE EN VOORWOORD

Kinderen zijn het geluk van hun ouders. Maar een huilende baby kan ook heel wat leed veroorzaken. Logischerwijs zoeken ouders van excessief huilende baby's op alle mogelijke manieren naar oorzaken en de daarbij horende oplossingen voor 'het probleem' dat hun lieveling zo verdrietig maakt.

Ook huisartsen worden aangeklampt om hypothesen van ouders te bevestigen en de hoognodige therapie voor te schrijven.

Een decennium geleden werd er massaal PPI's voorgeschreven voor 'reflux-baby's'. Nu vliegen de dozen hypoallergene poedermelk als zoete broodjes over de toonbank van de apotheek. Ook in mijn naaste omgeving kregen heel wat baby's het etiket 'allergisch aan koemelk' opgeplakt door hun zorgzame ouders, evenwel zonder diagnose of opvolging bij een arts. Een provocatietest wordt meestal niet uitgevoerd, uit angst voor dat nooit aflatende gehuil…

Met deze thesis willen we een overzicht bieden van de wetenschappelijke onderbouw van deze diagnose.

2. INLEIDING: EEN HUILBABY?

Excessief huilen bij baby's (huilbaby's) is een frequent voorkomend probleem in de eerstelijnsgezondheidszorg. De schattingen in verband met prevalentie van excessief huilen schommelen van 8-40% [1-5]. Het gaat meestal om een zelflimiterend en goedaardig fenomeen. De etiologie is onbekend, doch er bestaat een wijd verspreid geloof - zowel onder leken als onder zorgverleners - dat het om een gastro-intestinale aandoening zou gaan. In het Engels wordt zelfs de term 'colic' gebruikt om excessief huilen bij baby's te beschrijven [6].
Met name koemelkallergie wordt frequent als onderliggende oorzaak van huilbaby's beschouwd. De prevalentie van koemelkallergie is echter laag: 1-3% [7], en er is een gekend probleem van overdiagnose. In deze inleiding kaderen we kort het probleem van huilbaby's, voordat we ons toespitsen op de de rol die koemelkallergie hierin speelt.

2.1 Definitie en diagnose van huilbaby

Vrijwel alle baby's hebben in de eerste levensmaanden periodes van onverklaard huilen. Dit huilen wordt vaak pas als excessief beschouwd indien het langer of frequenter voorkomt dan de omgeving als normaal beschouwd. Het was een Zweed, Niels Rosén von Rosenstein, die in 1764 als eerste dit excessief huilen, of een huilbaby als ziekte, beschreef in een Zweeds pediatriehandboek [8]. Er is geen algemeen aanvaarde definitie over wat excessief huilen is en dit zorgt onder andere voor de grote verscheidenheid aan prevalenties. De meest gebruikte criteria in de wetenschappelijke literatuur zijn de Wessel criteria -ook wel de regel van drie genoemd [1]:
Wessel criteria voor huilbaby's of regel van drie:

- gedurende meer dan 3 uur per dag huilen;
- gedurende meer dan 3 dagen per week;
- gedurende meer dan 3 weken;
- de baby is verder gezond en heeft geen groeiachterstand.

2.2 Natuurlijk verloop van excessief huilen bij baby's

Het natuurlijk verloop van excessief huilen is dat van een zelflimiterende aandoening met goede prognose [9]. Slechts 5 procent van de huilbaby's blijven symptomen vertonen na de leeftijd van 5 maanden [10]. Dit maakt dat de aandoening door zorgverleners vaak beschouwd wordt als een wat hinderlijke doch in se triviale en goedaardige aandoening. De ouders van een huilbaby ervaren deze aandoening echter als een grote belasting. Deze belasting blijkt zelfs wetenschappelijk meetbaar: verschillende studies tonen een associatie aan tussen excessief huilende zuigelingen en perinatale angst en depressie bij de moeder [6], vroegtijdige stopzetting van borstvoeding [11], gevoelens van tekortkoming en angst om het kind pijn te doen [12]. De combinatie van ouderlijke uitputting, depressie bij de moeder en een excessief huilende baby kan aanleiding geven tot ernstig fysiek misbruik, zoals het Shaken Baby Syndrome [13], [14]. In een bredere context geplaatst, kan deze op zich goedaardige aandoening, dus een ravage aanrichten bij ouders en kind. Het is van groot belang dat de zorgverlener zich bewust is van de mogelijke complicaties van excessief huilen.

2.3 Etiologie van excessief huilen bij baby's

In Angelsaksische literatuur wordt er meestal gesproken van 'colic', afkomstig van het Griekse woord kolikos, adjectief van kolon, hetgeen dikke darm of voeding betekent. De etymologie van de Angelsaksische term 'colic' toont aan dat er een vermoeden bestaat dat de aandoening van gastro-intestinale aard is. De etiologie is echter in de meeste gevallen onbekend [9]. Gezien de brede en louter symptomatische definitie van excessief huilen, moeten we excessief huilen of 'colic' beschouwen als een syndroom, met verschillende mogelijke oorzaken. De meeste van deze oorzaken zijn voer voor discussies tussen believers en non-believers. Bijvoorbeeld gastro-oesofagale reflux ziekte (GERD): jaren werd GERD gezien als een belangrijke oorzaak van excessief huilen bij baby's. Het aantal dosissen protonpompinhibitoren voorgeschreven aan zuigelingen steeg dan ook exponentieel rond de eeuwwisseling [15]. Desalniettemin werden de laatste jaren verschillende studies gepubliceerd die GERD als oorzaak van excessief huilen bij baby's ontkrachten. Een kleine studie kwam tot het besluit dat de timing van de symptomen niet samenvalt met het moment van reflux [16]. Een andere dubbelblinde, gerandomiseerde multicenter studie concludeerde dat protonpompinhibitoren het huilen niet meer doen afnemen dan placebo [17]. Consensussen van experten en recente reviews besluiten dat GERD geen oorzaak kan zijn van excessief huilen [18], [6].

Door deze lopende discussies is de grens tussen de behandelbare medische oorzaken van excessief huilen (zie tabel 1) en de mogelijke etiologische verklaringen van huilbaby's (zie tabel 2) een grijze zone. Slechts in 5% van de huilbaby's wordt een organische oorzaak gevonden [6]. We lijsten een aantal mogelijkheden op die geopperd worden in de literatuur, zonder te differentiëren in het wetenschappelijk onderbouwd zijn ervan.

Tabel 1: Medische oorzaken die moeten worden uitgesloten bij excessief huilende baby's [19], [6].

Frequent voorkomend	**Zeldzaam**
Infecties (bv. otitis media, urinaire infecties,…)	Disaccharidase deficiëntie (bv. lactase deficiëntie)
Constipatie	Renale pathologie (bv. uretero-pelvische obstructie,…)
Gastro-oesofagale reflux ziekte	Abdominale aandoeningen (bv. invaginatie en volvulus, geïncarcereerde hernia,…)
Voedingsproblemen (bv. overvoeding, ondervoeding, ankyloglossie, …)	Occulte fractuur
Voedingsallergie (bv. koemelkallergie)	Neurologische aandoening (bv. Shaken Baby syndroom, Arnold-Chiari malformatie…)
Anale fissuren	Oftalmologische problemen (vreemd voorwerp, cornea letsel, infectie,…)
Huidafwijkingen (bv. luieruitslag, eczeem,…)	Gebruik van geneesmiddelen of drugs door de moeder

Tabel 2: Factoren die mogelijks een etiologische rol spelen bij huilbaby's [19], [6].

Lactose intolerantie
Voedingsovergevoeligheid (koemelkallergie)
Gastro-intestinale dysmotiliteit, hormonale of microbiële ontregeling
Gastro-oesofagale reflux
Voedingsstoornissen
Psychologische factoren (kind-ouder interactie, temperament van de baby, overgevoeligheid, overstimulatie…)

2.4 Behandeling van excessief huilen bij baby's

Als lichamelijke oorzaken zijn uitgesloten, hebben huilbaby's een gunstige prognose met meestal een spontaan herstel voor de leeftijd van 6 maanden. Men zou dus kunnen stellen dat de enige effectieve behandeling voor huilbaby's 'tijd' is [20], [21]. Dit is echter een magere troost voor de ouders van een huilbaby. In tabel 3 lijsten we een aantal behandelingen op die vermeld worden in wetenschappelijke literatuur. Parallel met de discussie over de mogelijke etiologieën, worden de meeste behandelingen door sommigen 'aangetoond' en door anderen verworpen.

Tabel 3: Voorstellen voor behandeling van huilbaby's.

Hypoallergene kunstvoeding [22], [23], [24], [25]
Hypoallergeen dieet van de lacterende moeder [23]
Counseling van de ouders (verschillende methodes: minder stimulatie van de baby [26], reageren op vroege tekenen van onrust bij de baby[27], [6], acceptatie van het huilen als normaal [28],…)
Meer fysiek contact, waaronder ook huid-op-huid contact en de baby meer uren per dag dragen [29], [6]
Venkelolie [20]
Kruidenthee of extract [30], [31]
Simeticon [27]
Lactase druppels [27]
Spasmolytica [32], [33]
Probiotica [34], [35]
Osteopathie [36]

Belangrijker dan het zoeken naar een methode om het huilen te doen verminderen, is het om als hulpverlener aandacht te hebben voor de ideeën en gevoelens van de verzorgers. De aandoening kan 'genormaliseerd' worden, maar mag niet 'geminimaliseerd' worden [28]. Een verhoogde alertheid voor kindermishandeling is aangewezen, gezien het risico hoger is bij verzorgers die vinden dat hun zuigeling veel huilt [14]. Er moet met de verzorgers besproken worden welke stappen er genomen kunnen worden op een moment dat een verzorger voelt het niet meer aan te kunnen. Men kan een korte time-out nemen door de huilende baby op een veilige plaats te leggen, bijvoorbeeld in zijn bedje. De verzorger gaat naar een andere kamer

waar het gehuil niet meer of minder hoorbaar is. Alhoewel het niet wordt aangeraden om het kind altijd alleen te laten huilen, is het bewezen dat deze instructie het risico verkleint dat de verzorger het kind gaat schudden of slaan en zo blijvende schade veroorzaakt [14], [37]. Het is ook aan te raden om langere time-outs in te bouwen, door de baby voor een dag of enkele dagen bij een kennis te laten [26], [19]. De meeste ziekenhuizen in België zullen in uiterste nood huilbaby's waarvan de ouders geen uitkomst meer zien, opnemen. Doch is het wenselijk om samen met de verzorgers naar andere oplossingen te zoeken.

In vele studies naar de behandeling van huilbaby's komt een significant placebo-effect naar voor. Het feit dat de verzorgers 'iets' doen, kan het huilen beter draaglijk maken. Dit gegeven, samen met de wetenschap dat de natuurlijke evolutie gunstig is, maakt dat eventuele voorstellen voor een behandeling zeker geen risico's mogen inhouden.

Enkel de Britse richtlijn van de National Health Services raadt het gebruik van simeticon en lactase druppels aan [27]. Andere richtlijnen en reviews oordelen dat deze middelen niet bewezen effectief, noch schadeloos zijn bij zuigelingen [19], [38], [39]. In België is simeticon enkel verkrijgbaar tegen flatulentie bij volwassenen onder de merknaam Imonogas®.
Van spasmolytica is aangetoond dat ze het aantal uren huilen kunnen verminderen, maar ze zijn omwille van onaanvaardbare nevenwerkingen niet meer op de markt voor zuigelingen [19].

Verscheidene publicaties vermelden als enige behandeling waarvoor enige evidentie bestaat, het gebruik van hypoallergene kunstvoeding of een hypoallergeen dieet bij borstvoedende moeders, ook zonder andere symptomen, noch formele diagnostiek van een voedingsallergie [21], [19], [38], [6], [40]. Verschillende kleine studies tonen bij deze ingrepen een vermindering van het aantal uren huilen per dag [22], [23], [24], [25]. Gezien het verschil tussen hypoallergene kunstvoeding en gewone kunstvoeding de koemelkeiwitten zijn, wordt al snel besloten dat de zuigeling 'koemelkallergie' heeft. In deze thesis willen we een overzicht geven van de evidentie die er rond koemelkallergie bestaat.

3. METHODE

Zoals de aanbevolen zoekstrategie voor huisartsen in de praktijk, voerden we een literatuurstudie uit, gebaseerd op het watervalprincipe: eerst werden de geldende richtlijnen opgezocht en onderling vergeleken. Vervolgens toetsten we deze richtlijnen aan recentere literatuur. Zijn er resultaten van nieuwe onderzoeken die dwingen tot een aanpassing van deze richtlijnen? Kunnen we op basis van de literatuur een gestaafde keuze maken uit de verschillende aanbevelingen?

3.1 Richtlijnen

Via de digitale bibliotheek van Cebam werd er naar gevalideerde klinische praktijkrichtlijnen gezocht. Als zoektermen werden de woorden ‘koemelkallergie’, ‘cow milk allergy’ of ‘cow’s milk allergy’ gebruikt. Daarnaast werd ook de site van Kind en Gezin doorzocht, gezien preventieartsen en verpleegkundigen van deze instantie in Vlaanderen een belangrijke adviesfunctie hebben naar jonge ouders en kinderopvangcentra toe.

Als inclusiecriteria voor richtlijnen werden gebruikt:

- Nederlands- of Engelstalig,
- gericht op eerstelijnspopulatie,
- minstens gedeeltelijk handelen over koemelkeiwitallergie,
- volledige tekst consulteerbaar via KULeuven stuiterproxy,
- publicatiejaar 2007 en later,
- actueel geldende richtlijn,
- peer reviewed guidelines ondersteund door gezaghebbende wetenschappelijke verenigingen, opgesteld volgens transparante methodes.

3.2 Primaire bronnen

We zochten in Medline via PubMed met zoektermen ‘cow milk allergy’ en ‘cow’s milk allergy’ en met de MeSH term ‘Milk Hypersensitivity’ voor de periode 01/01/2009 tot 01/03/2013, naar publicaties in Engelstalige en Nederlandstalige peer reviewed tijdschriften. We zochten artikels vanaf 01/01/2009 in de veronderstelling dat de relevante oudere literatuur vervat werd in de besproken richtlijnen met publicatiedatum na 2009. Door 'sneeuwballen' werden eveneens relevante verwijzingen vanuit de gevonden artikels opgezocht en gebruikt, ook indien zij dateerden van voor 2009.

Als inclusiecriteria werden gebruikt:

- Nederlands- of Engelstalig,
- gericht op eerstelijnspopulatie of technieken bruikbaar in eerste lijn,
- handelend over koemelkeiwitallergie bij zuigelingen,
- volledige tekst consulteerbaar via KULeuven stuiterproxy of de digitale bibliotheek van Cebam.

Case studies en publicaties met een duidelijke beïnvloeding door de industrie werden geëxcludeerd.

4. RESULTATEN

We vonden 12 richtlijnen die voldoen aan de inclusiecriteria. Hieruit werden op basis van hun relevantie voor de Belgische huisartsenpraktijk, 6 richtlijnen geselecteerd. Tabel 4 in bijlage 1 geeft een overzicht van hun belangrijkste verschillen.

Doorzochte bronnen waar geen richtlijn betreffende koemelkallergie gevonden werd, zijn: Domus Medica, Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg, RIZIV, CBO (Centraal Begeleidingsorgaan), Vax Info, Belgian Screening Tools Verpleegkunde, Verpleegkundige richtlijnen, New Zealand Guidelines Groep en World Health Organisation.

De zoektocht in PubMed bracht 206 artikels op. Hiervan werden 56 artikels geexcludeerd op basis van de in- en exclusiecriteria.

4.1 Symptomen

De oorzaak van de onduidelijkheid rond koemelkallergie (KMA) ligt vooral in de symptomatologie. De kliniek van KMA is moeilijk te interpreteren: de presentatie is heel variabel, de meeste symptomen zijn subjectief en komen voor bij verscheidene andere aandoeningen. Er is geen enkel specifiek symptoom. Klinische symptomen van KMA treden meestal op tijdens de eerste levensmaanden, in de dagen of weken na introductie van kunstvoeding op basis van koemelk [41], wanneer baby's sowieso het meest huilen [6]. KMA komt soms ook voor bij zuigelingen die exclusief borstvoeding krijgen [42].

Tabel 5 geeft een overzicht van de meest frequente symptomen. De betrokkenheid van verschillende orgaansystemen verhoogt de kans op KMA[43].

De NHG standaard stelt expliciet dat huilen en prikkelbaar gedrag als enige klacht vrijwel nooit veroorzaakt wordt door een voedselallergie [7]. Bij ongeveer 10% van de zuigelingen die excessief huilen, kan er door een provocatietest een relatie met KMA aangetoond worden [44].

Ook bij zuigelingen met atopisch eczeem wordt door ouders vaak de vraag gesteld of dit te wijten zou kunnen zijn aan KMA. Ongeveer de helft van de patiënten met KMA hebben ook atopisch eczeem [45]. Toch is in de algemene populatie de kans dat mild tot matig eczeem te

wijten is aan KMA, erg klein. Men raadt aan om atopisch eczeem bij zuigelingen eerst met topische middelen te behandelen, alvorens voedselallergie als een mogelijke oorzaak te onderzoeken [46]. De meeste studies die uitgevoerd zijn met als doel het bepalen van het aandeel van KMA in het veroorzaken van atopisch eczeem, zijn uitgevoerd bij populaties van kinderen en niet bij zuigelingen [47], [48]. Matig tot ernstig eczeem wordt in minder dan 30% van de kinderen veroorzaakt door een voedselallergie [47], [49], [50].

In de literatuur wordt er een onderscheid gemaakt tussen ‘onmiddellijke symptomen’ en ‘late symptomen’. Onmiddellijke symptomen zijn meestal IgE-gemedieerd en treden op in de eerste minuten tot 2 uur na inname van koemelkeiwitten. Late symptomen zijn meestal niet-IgE-gemedieerd of celgemedieerd en treden op vanaf 2 uur tot zelfs een week na inname. Verscheidene richtlijnen maken geen onderscheid tussen IgE-gemedieerde en niet-IgE-gemedieerde symptomen [7], [51], [52], [53].

Een weinig bekende vorm van niet-IgE-gemedieerde KMA is “proteïne geïnduceerde enterocolitis”. Het omvat een spectrum van het milde proctocolitis, over proteïne geïnduceerde enteropathie tot het zeer ernstige voedsel proteïne geïnduceerde enterocolitis syndroom.
Proctocolitis is een goedaardige voorbijgaande aandoening met bloedbijmenging in de stoelgang bij verder gezonde zuigelingen. Bij colonbiopsie ziet men duidelijke eosinofiele infiltratie.
Proteïne geïnduceerde enteropathie is een syndroom dat lijkt op coeliakie, zij het minder ernstig. Aantasting van de dunne darm veroorzaakt malabsorptie, diarree, vomitus, groeiachterstand en soms bloed in de stoelgang. Anemie of hypo-albuminemie kunnen voorkomen.
Voedsel proteïne geïnduceerde enterocolitis syndroom (food protein-induced enterocolitis syndrome, FPIES) presenteert zich acuut en ernstig met vomitus, diarree, dehydratatie, lethargie en hypotensie. Het syndroom lijkt op een anafylactische reactie, doch treedt typisch pas 1 tot 3 uur na de inname van koemelkeiwitten op, waar anafylactische symptomen meestal binnen de 30 minuten zichtbaar zijn. Bij FPIES zijn er geen IgE-gemedieerde symptomen zoals urticaria, angio-oedeem of wheezing en patiënten herstellen snel na de toediening van ruime bolussen intraveneus vocht.

Deze enteropathieën treden voornamelijk op bij zuigelingen minder dan 6 maanden oud en verdwijnen snel en volledig na eliminatie van het veroorzakende eiwit uit de voeding. [54], [55].

Tabel 5: Symptomen van koemelkallergie.

	Meestal IgE-gemedieerd	**Beiden**	**Meestal niet-IgE-gemedieerd**
Huid	Urticaria	Therapie-resistent eczeem	
	Acuut angio-oedeem	Jeuk en erytheem	
Gastro-intestinaal	Orale jeuk	Diarree	Bloed of mucus in stoelgang
	Vomitus	Buikkrampen	Constipatie
			Peri-anale roodheid
Luchtwegen	Rhinitis		
	Hoest of wheezing		
Algemeen	Anafylaxis	Vertraagde groei	Bleekheid en shock (bij FPEIS)
		Excessief huilen	

4.2 Prevalentie

De richtlijnen zijn eensgezind dat koemelkallergie een van de meest prevalente voedselallergieën op jonge leeftijd is (1-3%), en dat de prevalentie beduidend afneemt in de loop van de eerste levensjaren [7], [52].

Deze prevalentie vinden we terug in oudere prospectieve studies [56], [57], [58], [59], die nog steeds worden aangehaald in recentere reviews [60]. Wetenschappers zijn het erover eens dat de vermeende prevalentie van KMA veel hoger ligt dan de werkelijke prevalentie. Een meta-analyse van studies tussen 1990 en 2007, kwam tot een geschatte prevalentie van 3,5% op basis van zelfrapportering. Bij diagnose op basis van huidpriktesten, specifiek IgE-bepaling of placebogecontroleerde voedselprovocatietesten vond men een prevalentie van 0,6 – 0,9% [61], [62]. Ook een recente prospectieve cohortstudie met een studiepopulatie van meer dan 13 000 borelingen, kwam tot een prevalentie van 1,0% [63].

4.3 Diagnostiek

Het is belangrijk om de diagnose van KMA niet te licht te stellen. Reeds verschillende studies bewezen de ongewenste effecten van onnodige eliminatiediëten: psychosociale problemen, eetstoornissen, deficiënte voeding en groeiachterstand [64], [65], [66], [67]. Ook is het mogelijk om bij IgE sensibilisatie zonder klinische symptomen, door een eliminatiedieet de tolerantie te laten verdwijnen en als het ware acute allergische reacties te induceren bij herintroductie [68], [69].

Betreffende het gebruik van technische onderzoeken in de diagnostiek van KMA zijn de richtlijnen zeer tegenstrijdig. De meest besproken onderzoeken zijn: voedselprovocatietesten, de bepaling van specifieke IgE antistoffen tegen koemelk in het serum, huidpriktesten, huidplaktesten en proeftherapie met koemelkvrij dieet zonder provocatie.

4.3.1 Voedselprovocatietesten

Voedselprovocatietesten beginnen steeds met een eliminatieperiode, meestal gedurende een viertal weken. Tijdens deze eliminatieperiode wordt alleen kunstvoeding zonder intacte koemelkeiwitten gegeven en de lacterende moeder gebruikt geen producten op basis van koemelk. Als tijdens dit dieet de symptomen niet verdwijnen, moet een andere oorzaak gezocht worden. Twee vormen van voedselprovocatietesten zijn de dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie en de open eliminatie-provocatie.

1. **De dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie (DBPCVP)** is de gouden standaard voor de diagnose van KMA [70], [71], [46], [43], [72]. Hierbij wordt, geblindeerd voor de zuigeling, ouders, verpleegkundigen en artsen, één dag een placebovoeding zonder koemelkeiwitten gegeven en op een andere dag een ‘verum’ voeding die identiek is qua smaak en geur, maar wel koemelkeiwitten bevat. Er wordt telkens begonnen met een heel kleine hoeveelheid melk, die progressief wordt opgedreven volgens een vast tijdschema (bijvoorbeeld om de 20 minuten). De provocatie gebeurt in een ziekenhuissetting met de mogelijkheid om anafylaxie te behandelen. Eventuele symptomen worden geobjectiveerd door een arts. De test wordt meestal zonder overnachting uitgevoerd op 2 verschillende dagen met minimaal 1 week tussentijd, terwijl het koemelkvrije dieet thuis wordt aangehouden. Dit laat toe om ook eventuele late reacties te registreren. Pas één week na de laatste testdag wordt de blinderingscode verbroken en wordt duidelijk op welke van de twee testdagen koemelkeiwitten werden gegeven [73]. De noodzaak om deze DBPCVP bij elke patiënt te laten uitvoeren is onduidelijk.

2. Het verschil tussen **de open eliminatie-provocatie** en de DBPCVP is het feit dat de observatoren – zijnde de verzorgers en de arts – weten wanneer het allergeen wordt toegediend en dus zelf de voedingen kunnen bereiden. Dit maakt deze test veel minder omslachtig dan de dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie. Een voorbeeld van een protocol vindt u in bijlage 2 (bron: NHG). Ook hier wordt eerst gedurende 4 weken een eliminatiedieet voor koemelk aangehouden. Na deze periode wordt gradueel de gewone kunstvoeding of de koemelk in het dieet van de moeder, weer ingevoerd. Gedurende zowel de eliminatie als de provocatie houden de ouders dagelijks een symptoomdagboek bij. Momenteel raadt de NHG standaard aan, om in

de huisartsenpraktijk bij vermoeden van KMA bij zuigelingen jonger dan 1 jaar, een open eliminatie-provocatie te doen.

Het is duidelijk dat de open eliminatie-provocatie - gezien de frequentie van subjectieve symptomen en de registratie hiervan door de ouders - veel vals positieve resultaten oplevert[71]. Als een voldoende lange observatieperiode voorzien wordt, tot 72uur na de laatste inname, is de test wel waardevol om de diagnose uit te sluiten [73]. De late reacties niet opnemen in de testresultaten, zou zorgen voor het ten onrechte verwerpen van de diagnose bij een aantal patiënten met niet-IgE-gemedieerde allergie. Dit kan gaan van 20-60% van het testen [73]. De NHG raadt aan om aan de ouders uit te leggen dat een zuigeling met een positieve open eliminatie-provocatie slechts in de helft van de gevallen ook werkelijk een allergie heeft.

Verwijzing naar de tweede lijn voor een zekere diagnose door middel van een DBPCVP is volgens de NHG wel nodig bij een voorgeschiedenis van ernstige reactie op koemelk, indien enkel subjectieve symptomen gemeld werden door de ouders en bij een nieuwe diagnose of het persisteren van KMA bij een kind van meer dan 1 jaar oud [7]. Ook de European Academy of Allergology and Clinical Immunology stelt dat voor zuigelingen meestal een open eliminatie-provocatie volstaat, en raadt een DBPCVP slechts aan vanaf de leeftijd van 3 jaar [74]. Een kleine Britse studie (n=41) vergeleek de open voedselprovocatie met een DBPCVP voor voedselallergie in het algemeen. Het besluit van deze groep was, dat een open voedselprovocatie volstaat voor kinderen met onmiddellijke objectieve symptomen, onafhankelijk van de leeftijd. Een DBPCVP is wel nodig voor de diagnose bij late en voornamelijk subjectieve symptomen [71].

Een recente Nederlandse prospectieve studie includeerde 124 kinderen die zich in een tweedelijns centrum aanmeldden met een vermoeden van KMA, en reeds minimaal 4 weken een koemelkvrij dieet volgden. Bij 116 kinderen werd een dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatietest uitgevoerd, die in 66% van de gevallen negatief was. In 81% van de patiënten waarbij de diagnose van KMA door een DBPCVP werd verworpen, voerden de ouders een succesvolle herintroductie van koemelk uit [73]. Deze weliswaar beperkte studie toonde aan dat het uitvoeren van een DBPCVP wel degelijk ouders kan overtuigen om onnodige eliminatiediëten te stoppen. Verder onderzoek is nodig om de mogelijkheid van DBPGVP in eerste lijn te bekijken [7].

4.3.2 Bepaling van specifiek IgE en huidpriktesten

De grootste diagnostische beperking van de bepaling van specifiek IgE tegen koemelk (sIgE) is de vaststelling dat een groot deel van de KMA niet IgE-gemedieerd zijn en dus per definitie niet kunnen aangetoond worden door deze test. Daarenboven toont de aanwezigheid van specifiek IgE in het serum, of een positieve huidpriktest sensibilisatie voor dat allergeen aan, maar over de klinische relevantie ervan bestaat er geen consensus. De wetenschappelijke gegevens in verband hiermee zijn over het algemeen van lage kwaliteit. De meeste studies zijn te klein om statistisch significant te zijn en bij velen wordt er niet vergeleken met DBPCVP, de gouden standaard. De NICE guideline probeerde om de waarde van deze testen in te schatten, maar kwam niet tot concrete cijfers. Bijvoorbeeld voor de huidpriktesten vonden zij in verschillende studies resultaten die uiteenliepen van 28% tot 96% voor sensitiviteit, en van 46% tot 100% voor specificiteit.

Er is wel eensgezindheid over het feit dat specifiek IgE bepalingen en huidpriktesten een erg lage specificiteit hebben in de globale populatie. Verschillende studies toonden aan dat ongeveer de helft van alle IgE sensibilisaties bij kinderen asymptomatisch zijn [75] [76]. Gezien de hoge prevalentie van de symptomen van koemelkallergie kan deze lage specificiteit leiden tot overdiagnose.

Aangezien slechts 50-60% van alle KMA IgE-gemedieerd is, lijkt het ook duidelijk dat alvorens eventueel over te gaan tot serum IgE bepalingen of huidpriktesten, er sprake moet zijn van een vermoeden van IgE-gemedieerde koemelkallergie [63] [77]. Serum IgE bepalingen of huidpriktesten kunnen geen rol spelen in de diagnose van niet-IgE-gemedieerde KMA, waaronder de meest ernstige vorm van KMA, food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES). De meeste patiënten die aan FPIES lijden, hebben negatieve huidpriktesten en geen specifieke IgE's op het moment van de diagnose (>90%)[55].

Richtlijnen die serum IgE bepalingen of huidpriktesten voorstellen voor diagnose van KMA, zoals de NICE guideline, doen dit uitsluitend in een setting van vermoeden van IgE-gemedieerde KMA. De andere richtlijnen die dit onderscheid niet maken, raden het gebruik van sIgE bepaling en huidpriktesten niet aan [7], [51], [52], [53].

De World Allergy Organisation (WAO) stelde in 2010 guidelines voor in verband met IgE-gemedieerde KMA waarbij het eventuele gebruik van de serum IgE bepalingen of

huidpriktesten afhangt van de uitvoerbaarheid van een voedselprovocatietest. Deze test is zoals hoger beschreven onbetwist de gouden standaard, doch in sommige settings kan de kostprijs, de omslachtige procedure en de noodzakelijke toegang tot tweedelijnsinfrastructuur, de uitvoerbaarheid beperken. In deze gevallen stelt de WAO om op basis van de anamnese en de symptomen, patiënten in te delen naargelang het ingeschatte risico op IgE-gemedieerde KMA, zijnde hoog, intermediair of laag. In de hoogrisicogroep kan een serum IgE bepaling of huidpriktest de diagnose bevestigen, aangezien in deze groep de specificiteit van de testen dramatisch verbetert (5-6% vals positieven). Omgekeerd kan de serum IgE bepaling of huidpriktest in laag risico populaties gebruikt worden als uitsluitingstest, aangezien de sensitiviteit in deze groep erg hoog is. (2-4% vals negatieven). Voor de intermediaire risicogroep wordt alsnog aangeraden om een voedselprovocatietest te doen, ook al is deze moeilijk uitvoerbaar [70].

De enige setting waar er relatieve consensus bestaat over het gebruik van deze testen is in kader van prognose. Er zijn namelijk argumenten om aan te nemen dat KMA, met positieve sIgE of huidpriktesten, een hogere kans heeft om te persisteren voorbij de leeftijd van 4 jaar [78] of dat de titer van sIgE correleert met de duur van de allergie, zoals hieronder beschreven onder het hoofdstuk ‘behandeling’.

4.3.3 Huidplakproeven

Geen enkele standaard noch artikel raadt het uitvoeren van huidplakproeven (atopy patch test) aan in de klinische praktijk. Deze test, die soms wel in wetenschappelijk onderzoek gebruikt wordt, heeft een te lage reproduceerbaarheid [79], [49], [64].

4.3.4 Eliminatie zonder provocatie

Slechts twee richtlijnen bespreken een proefdieet met koemelkvrije voeding, dat bij gunstig resultaat wordt voortgezet als therapie, zonder een provocatietest. Deze richtlijnen en de literatuur vermelden dit enkel als een optie in het geval er zeer ernstige symptomen verwacht worden bij de provocatie. In deze situatie wordt er sowieso doorverwezen naar de tweede lijn voor diagnostiek en behandeling [80], [64].

4.4 Behandeling

De basis van de behandeling van KMA is het elimineren van koemelkeiwitten uit de voeding van de zuigeling [64], [43], [81], [70].

Voor zuigelingen die uitsluitend borstvoeding krijgen, houdt dit in dat de lacterende moeder een eliminatiedieet (met supplementatie van calcium) volgt. De nodige striktheid van dit dieet, verschilt van zuigeling tot zuigeling. Indien er tijdens de periode van exclusieve borstvoeding geen symptomen waren en deze pas optraden na de introductie van kunstvoeding, dient de moeder geen dieet te volgen [43], [7], [81], [70], [51], [52], [53].

Voor de vervanging van gewone kunstvoeding zijn er verschillende opties, zijnde: kunstvoedingen op basis van een extensief koemelkeiwithydrolysaat, op basis van aminozuren, op basis van soja eiwitten of op basis van rijsteiwitten. Tabel 6 biedt een kort overzicht van de soorten kunstvoedingen die besproken worden, samen met een prijsindicatie. De indicaties voor de verschillende voedingen worden verder in dit hoofdstuk besproken.

In België zijn al deze kunstvoedingen vrij verkrijgbaar. De kostprijs van kunstvoeding op basis van extensief hydrolysaat is ongeveer dubbel zo hoog als deze van gewone kunstvoeding. (respectievelijk ongeveer €30/800g en €15/800g). Kunstvoeding op basis van soja-eiwitten is minder duur (ongeveer €20/800g). Kunstvoeding op basis van aminozuren is zeer duur (€80/800g). Enkel voor kunstvoeding op basis van aminozuren is - onder bepaalde voorwaarden - tussenkomst door de ziekteverzekering voorzien.

Tabel 6: Overzicht van verschillende soorten kunstvoedingen die besproken worden, met prijsindicatie.

Soort kunstvoeding	Voorbeelden	Prijsindicatie (per 800g)
Gewone kunstvoeding	Nutrilon, NAN, Novalac	€15
Extensief hydrolysaat	Nutrilon Pepti, Nutramigen Lipil	€30
Aminozurenvoeding	Neocate, Nutramigen AA	€80
Sojakunstvoeding	Nutrilon Soja	€20
Rijsthydrolysaat	Novolac Novarice	€20

4.4.1 Kunstvoeding op basis van gehydrolyseerde koemelkeiwitten

Traditioneel wordt voor de behandeling van KMA een kunstvoeding op basis van een extensief koemelkeiwithydrolysaat aangeraden [7], [58], [60], [46]. Hierin worden de koemelkeiwitten als het ware geknipt tot zulke korte ketens, dat zij niet meer allergeen zijn en bij ten minste 90% van de zuigelingen met KMA geen reactie meer uitlokken [7], [82], [53]. Doch, slechts weinig voedingen met het label 'extensief eiwithydrolysaat' hebben dit kunnen bewijzen [83]. De overige 5-10% van de zuigelingen die wel nog allergisch reageren op dit extensief hydrolysaat, hebben nood aan een nog sterker behandeld koemelkeiwit, zijnde een kunstvoeding die geen eiwitketens, maar enkel losse aminozuren bevat [43],[60],[46]. Deze aminozurenkunstvoeding kan terugbetaald worden door de ziekteverzekering als een pediater attesteert dat een dieet op basis van extensief hydrolysaat gefaald heeft. De adviserend geneesheer reikt hierop een goedkeuring uit, die voor maximaal 6 maanden geldig is. Na 6 maanden dient een gestandaardiseerde voedselprovocatie met een extensief hydrolysaat te gebeuren, alvorens verlenging kan bekomen worden [84].

Belangrijk om te weten is dat de smaak van gehydrolyseerde kunstvoeding sterk verschilt van deze van gewone kunstvoeding. Vooral oudere zuigelingen kunnen hierdoor de voeding weigeren [43].

4.4.2 Kunstvoeding op basis van soja

Sojakunstvoeding is ongeveer een derde goedkoper dan kunstvoeding op basis van een extensief koemelkeiwithydrolysaat. Daarnaast kan het ook een principiële keuze zijn van veganistische ouders om de zuigeling geen dierlijke eiwitten te geven. Nochtans wordt het gebruik van kunstvoeding op basis van soja-eiwit in alle bestudeerde richtlijnen afgeraden voor zuigelingen met KMA jonger dan 6 maanden, omwille van een verhoogd risico op soja-allergie bij zuigelingen met KMA [7], [51], [52], [53], [80], [64]. De richtlijn van het NHG stelt dat het ook voor oudere zuigelingen geen behandelingsoptie is [7]. Kind en Gezin en EBM vermelden sojakunstvoeding als een mogelijkheid bij zuigelingen met KMA ouder dan 6 maanden [53], [52].

Drie oudere studies rapporteren dat tot 10-14% van de zuigelingen met KMA ook een soja-allergie hebben [85], [45], [86]. Eén van deze studies vond dat soja-allergie vaker gezien werd in zuigelingen met KMA, die jonger dan 6 maanden zijn. Bij follow-up 2 jaar later, is er geen hogere sensibilisatie voor soja-eiwit in de zuigelingen die soja kunstvoeding kregen ten opzichte van de zuigelingen die een extensief koemelk hydrolysaat kregen [87].

In een Israëlische prospectieve cohortstudie had geen enkele van de 66 zuigelingen die gediagnosticeerd waren met IgE-gemedieerde KMA, ook soja-allergie. De meeste zuigelingen gebruikten reeds sojakunstvoeding op het moment van diagnose, de anderen verdroegen het goed bij introductie na diagnose. 81% van de patiënten waren jonger dan 6 maanden op het moment van de diagnose [63]. In tegenstelling tot de richtlijnen, concluderen de auteurs dat soja een aanvaardbaar alternatief is voor zuigelingen met KMA, zonder exclusie te maken van zuigelingen jonger dan 6 maanden. Uiteraard gaat het hier om een kleine, niet randomized controlled trial, waardoor de resultaten met reserve te interpreteren zijn.

Verder is het ook belangrijk om te vermelden dat ernstige, potentieel dodelijke reacties op soja veel zeldzamer zijn dan op koemelk. Van het klein aantal dodelijke reacties op soja dat beschreven is, is het merendeel in patiënten die ook pinda-allergie of astma hadden [46], [88].

Naast de allergene eigenschappen, zijn er ook strekkingen die de samenstelling van sojakunstvoeding niet bewezen geschikt voor zuigelingen achten. Ondermeer de isoflavonen/fyto-oestrogenen in soja, die een mogelijks hormonaal effect hebben, veroorzaakten ophef. Er werden heel wat studies uitgevoerd in verschillende diersoorten, bij volwassen en bij zuigelingen. Hoge concentraties isoflavonen kunnen in dierproeven fertiliteitsproblemen veroorzaken. Maar de recentste reviews menen te kunnen concluderen dat er geen bewijs is dat soja-isoflavonen uit kunstvoeding een negatief effect zouden hebben op menselijke ontwikkeling, reproductie of endocriene functie [85], [89], [90].

Ook het feit dat het aluminiumgehalte in sojakunstvoeding tot 300 keer hoger kan zijn dan in borstmelk, zorgde voor verontrusting. Omwille van inhibitie van de calciumopname zou sojakunstvoeding osteopenie kunnen veroorzaken. Dit zou echter enkel een probleem kunnen vormen in premature zuigelingen of zuigelingen met een verminderde nierfunctie [91]. Voor à terme zuigelingen met een normale nierfunctie vormt dit hoger aluminiumgehalte in sojakunstvoeding geen substantieel risico [85].

Literatuur reviews en klinische studies over sojakunstvoeding zijn geruststellend betreffende de groei, afweer, seksuele en neurologische ontwikkeling van de zuigelingen en stellen dat soja een mogelijk alternatief is voor kunstvoeding op basis van koemelk [92], [90], [43].

4.4.3 Kunstvoeding op basis van hydrolysaat van rijsteiwitten

Relatief recentelijk wordt kunstvoeding op basis van rijsteiwitten gepromoot als een behandelingsoptie voor KMA. Het heeft betere smaak en is minder duur dan een extensief hydrolysaat [72]. Dat de melk door meer dan 90% van de zuigelingen met KMA verdragen wordt en een even goede voedingsstatus kan voorzien als kunstvoeding op basis van een extensief hydrolysaat, werd aangetoond in een kleine, recente studie [93]. Een andere kleine studie besloot zelfs dat kinderen die kunstvoeding op basis van rijsthydrolysaat kregen, sneller tolerantie ontwikkelden dan kinderen die een extensief koemelkeiwithydrolysaat kregen [94]. 84 kinderen met KMA bewezen door een positieve DBPCVP, hadden allen een negatieve DBPCVP voor kunstvoeding op basis van een rijsthydrolysaat [95]. Doch kan een rijsthydrolysaat nog steeds ernstige allergische reacties veroorzaken, bijvoorbeeld onder de vorm van FPIES [96], [55]. Kind en Gezin is terughoudend en stelt dat de efficiëntie nog dient bewezen te worden. De andere richtlijnen maken nog geen vermelding van deze voeding.

4.4.4 Probiotica

Over het te verwachten effect van probiotica zijn de richtlijnen ronduit tegenstrijdig.

In de literatuur worden als mogelijke effecten van probiotica in de pathofysiologie van koemelkallergie besproken: verandering van de intestinale microflora, hydrolyse van allergeen eiwitten, toegenomen IgA productie, verandering van de intestinale doorgankelijkheid en stimulatie van de groei en de differentiatie van de epitheelcellen [97]. Deze effecten zouden de tolerantie bevorderen.

Studies die effecten proberen aan te tonen zijn echter meestal van slechte kwaliteit, onderling moeilijk te vergelijken en hebben wisselende resultaten. Bovendien mag de invloed van de industrie in deze materie niet onderschat worden: vele studies zijn geheel of gedeeltelijk gefinancierd door producenten van kunstvoeding [97], [98], [99], [100], [101]. Onafhankelijke reviews stellen dat er voorlopig onvoldoende bewijs is voor het aanraden van probiotica in de behandeling of preventie van koemelkeiwitallergie [101], [43], [7], [53].

4.4.5 Hyposensibilisatie

Inductie van tolerantie door middel van het toedienen van een gradueel oplopende dosis wordt immunotherapie, desensitisatie of hyposensibilisatie genoemd [7]. Hyposensibilisatie wordt in één richtlijn beschreven als een mogelijkheid indien geen tolerantie werd verworven voor de leeftijd van 5-6 jaar [52]. De NHG stelt dat desensitisatie onvoldoende onderzocht is en bovendien omwille van de mogelijke ernstige bijwerkingen, niet uitvoerbaar in de huisartsenpraktijk. In de literatuur zijn er inderdaad kleine studies die een positief effect aantonen, maar vooral bij allergie die persisteert voorbij de peuterjaren [102], [103], [104]. Dit valt buiten het opzet van deze thesis.

Wat evenwel het vermelden waard is: een onderzoeksgroep bestudeert de inductie van tolerantie door middel van het invoeren van sterk verhitte melk in het dieet, bijvoorbeeld in cake [105-107]. Deze onderzoeken richten zich op kinderen met een allergie die persisteert. Dit zou zeer interessant zijn voor de huisartsenpraktijk, gezien hiervoor geen tweedelijnsinfrastructuur nodig is en bovendien de levenskwaliteit van de patiënt verhoogd omwille van een minder restrictief dieet.

4.4.6 Herintroductie van koemelkeiwitten

Het spontane verloop van KMA is gunstig: tolerantie treedt snel op tijdens de eerste levensjaren, maar toch zijn er nog behoorlijk grote interpersoonlijke verschillen. Ongeveer 50% van de patiënten hebben tolerantie voor koemelk ontwikkeld voor de leeftijd van 1 jaar en meer dan 75% is tolerant voor de leeftijd van 3 jaar [43].
Het moment van herintroductie is een afweging tussen het willen vermijden van onnodig langdurige eliminatiediëten en het vermijden van onaangename falende herintroducties.

Enkel de NHG richtlijn geeft een concreet voorstel wanneer een herintroductie van koemelk te proberen: namelijk op de leeftijd van 9 en 12 maanden [7]. De methode hiervoor is dezelfde als bij de diagnostische provocatie na eliminatie (zie bijlage 2). Er is nog steeds te weinig wetenschappelijke evidentie om een ideale timing voor een herintroductie voorop te stellen[43].

Om de clinicus toch aanwijzingen te geven over wanneer herintroductie te proberen, zoeken wetenschappers naar parameters die enige indicatie geven op welke leeftijd tolerantie te verwachten is. Er is een ruime wetenschappelijke onderbouwing dat bij patiënten met IgE-gemedieerde allergie en positieve koemelkspecifieke IgE titers, de allergie meer kans heeft om langer te persisteren [108], [45], [109], [110], [111], [78]. Een recente prospectieve cohort studie concludeerde dat, binnen de groep van patiënten met IgE-gemedieerde allergie, kinderen die jonger waren dan 1 maand bij de diagnosestelling, die op een zeer kleine hoeveelheid melk reageerden, of die een grotere induratie vertoonden bij de huidpriktest, een verhoogd risico hadden op persisteren van de allergie tot na de leeftijd van 4 tot 6 jaar [109].

Conventies en experten raden aan om het dieet minstens 3 maanden (bijvoorbeeld bij milde symptomen, sIgE negatieve patiënten) tot maximaal 12 maanden (bijvoorbeeld bij patiënten met zeer hevige reacties en sterk positieve sIgE's) aan te houden, alvorens een poging tot herintroductie te ondernemen [43], [72].

4.5 Preventie

Ouders met een atopische constitutie of met oudere kinderen met koemelkallergie, stellen vaak de vraag of ze zelf iets kunnen doen om het risico op het ontwikkelen van KMA te verlagen. De geselecteerde richtlijnen zijn hierin behoorlijk pessimistisch. Twee richtlijnen (NHG en EBM) stellen dat geen enkele vorm van preventie bewezen effect heeft [7], [51]. We bieden een overzicht van de geopperde mogelijkheden en hun toetsing in de recente literatuur. Als algemene opmerking geldt dat borstvoeding omwille van een veelheid aan motieven, de eerste keus is voor a terme zuigelingen [112], [113].

4.5.1 Diëten van de moeder tijdens zwangerschap of lactatie

Alle richtlijnen vermelden dat er geen bewezen preventief effect is van diëten van de moeder tijdens de zwangerschap of lactatie [51], [52], [53], [7], [80], [64].

Ook de meeste reviews zijn het erover eens dat de enige studies hier omtrent, van inferieure kwaliteit zijn en tegenstrijdige resultaten rapporteren. Gezien het mogelijk risico op malnutritie bij de moeder, kan een dieet bij de zwangere of lacterende moeder niet aangeraden worden [62], [114].

4.5.2 Gebruik van koemelkeiwithydrolysaten als preventie

Kind en Gezin raadt het preventief gebruik van partieel hydrolysaten voor gezonde zuigelingen met een familiaal verhoogd risico op allergie, proactief aan. Slechts één andere richtlijn uit de USA meldt voorzichtig dat hydrolysaten kunnen gebruikt worden, maar dat slechts een klein aantal studies effect heeft kunnen aantonen.

In de literatuur ontbreekt het aan grote, goed opgezette studies die een preventief effect bewijzen. Een prospectieve open cohort studie uit 2011 kon wel een effect aantonen op sensibilisatie, maar niet op allergie. Er was ook een hoog uitvalpercentage [115]. Het effect van partieel hydrolysaten op de incidentie van atopische dermatitis is wel aangetoond [116]. Ook de Cochrane review van 2006 (met update in 2009) concludeert dat er in de preventie van KMA, enkel voor zuigelingen die geen exclusieve borstvoeding kunnen krijgen, zwakke evidentie bestaat om het langdurig gebruik van koemelkeiwithydrolysaten aan te raden, maar dat er nood is aan meer bewijskracht uit goed opgezette studies. Verder blijft borstvoeding nog steeds de eerste keuze, ook ten opzichte van kunstvoeding op basis van een eiwithydrolysaat [117].

4.5.3 Timing van introductie van koemelkeiwitten

Er zijn verschillende theorieën over het ideale moment van introductie van koemelkeiwitten. Sommige onderzoekers geloven dat een vroege introductie kan leiden tot een hoger IgE en dus een ernstige en langer persisterende allergie[109]. Anderen zijn van mening dat een vroege introductie net tolerantie in de hand werkt; de grote Israëlische prospectieve studie vond een significant verschil in het moment van introductie van KME tussen gezonde zuigelingen en zuigelingen met IgE-gemedieerde KMA. Alhoewel de studie hier niet voor opgezet was, opperen de auteurs dat heel vroege blootstelling aan KME, bijvoorbeeld onder de vorm van een supplement bij de borstvoeding, tolerantie zou kunnen bevorderen. [63]. Een RCT met een passend onderzoeksopzet is nodig om dit te kunnen aanbevelen**.**

4.5.4 Gebruik van sojakunstvoeding als preventie

Geen enkele van de geselecteerde richtlijnen raadt het gebruik van sojakunstvoeding aan als preventieve maatregel. De Cochrane review van 2006 (met update in 2009) beaamt dat er geen reden is om kunstvoeding op basis van soja te verkiezen boven deze op basis van koemelk ter preventie van KMA [118].

5. DISCUSSIE

Excessief huilen bij baby's is een frequent voorkomend probleem in de eerstelijnsgezondheidszorg.
Vaak wordt er aan koemelkallergie gedacht als één van de mogelijke oorzaken, doch de prevalentie van KMA is veel lager dan deze van excessief huilende baby's. Er moet vooral aan KMA gedacht worden als er ook andere symptomen zijn, naast het huilen of irriteerbaarheid. De kans op KMA verhoogt als meer dan één orgaansysteem betrokken is. Tabel 5 op pagina 15 geeft een overzicht van de mogelijke symptomen van KMA. In de literatuur wordt er een onderscheid gemaakt tussen 'onmiddellijke symptomen' en 'late symptomen'. Onmiddellijke symptomen zijn meestal IgE-gemedieerd en treden op in de eerste minuten tot 2 uur na inname van koemelkeiwitten. Late symptomen zijn meestal niet-IgE-gemedieerd of celgemedieerd en treden op vanaf 2 uur tot zelfs een week na inname.
Voor de prognose kan het interessant zijn om een onderscheid tussen IgE-gemedieerde en niet-IgE-gemedieerde allergie te maken, want IgE-gemedieerde allergie persisteert gemiddeld genomen langer.

5.1 Diagnostiek

De gouden standaard voor de diagnose is de DBPCVP (dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie). Gezien de praktische implicaties, is deze vaak moeilijk uit te voeren. Wij kunnen ons vinden in de aanpak van de NHG standaard om bij vermoeden van KMA bij zuigelingen jonger dan 1 jaar, in de eerste lijn een ambulante open eliminatie-provocatietest te doen. Er dient aan de ouders uitgelegd te worden dat bij een positief resultaat, de kans nog steeds 50% is dat de zuigeling geen koemelkallergie heeft. Dit is een moeilijke boodschap om over te brengen. Als de symptomen, ondanks een sterk vermoeden van KMA, niet verdwijnen tijdens de eliminatiefase met kunstvoeding op basis van een extensief hydrolysaat, dient overwogen te worden om de eliminatie uit te voeren met aminozurenvoeding. Hiervoor kan men, in het kader van terugbetaling, best doorverwijzen naar de tweede lijn.

De frequente praktijk om een proefdieet met koemelkvrije voeding te proberen, zonder deze te laten volgen door een provocatietest, werd enkel in 2 richtlijnen overwogen in de diagnostiek van KMA, in het geval dat zeer ernstige symptomen verwacht worden bij de herintroductie. Deze patiënten dienen verwezen te worden naar de tweede lijn voor verdere oppuntstelling. Gezien de positief predictieve waarde van een open eliminatie-provocatie slechts 50% is, zal deze van een eliminatiedieet zonder provocatie, nog lager zijn, en dus niet aan te raden in de diagnostiek van koemelkallergie. Eliminatie zonder provocatie wordt daarentegen wel besproken in het kader van de behandeling van excessief huilen bij baby's, met gunstige resultaten in kleine studies. Het kan in dat opzicht geprobeerd worden, mits goede kadering naar de ouders toe, met betrekking tot de duur van de eliminatie, het feit dat deze niet diagnostisch is voor koemelkallergie, de te verwachten evolutie van het huilgedrag,..

De rigeur die aan de dag gelegd wordt in de diagnostiek van KMA, dient de consequenties van de diagnose bij iedere specifieke patiënt af te wegen. Een zuigeling die kunstvoeding krijgt, kan zonder al te veel problemen tijdelijk overschakelen op kunstvoeding op basis van soja. Hieraan zullen vooral financiële consequenties voor de ouders verbonden zijn. Als daarentegen de lacterende moeder het een zware opgave vindt om geen koemelk te drinken, kan een te licht gestelde diagnose van KMA zorgen voor een nodeloos vervroegd stoppen van borstvoeding.

De waarde van specifiek IgE bepalingen en huidpriktesten in de huisartsenpraktijk in België, lijkt ons beperkt in de initiële diagnostiek van KMA bij zuigelingen. Naast de lage diagnostische waarde, zijn er ook praktische moeilijkheden voor de uitvoering door de huisarts: ervaring, materiaal, infrastructuur,...

5.2 Behandeling

Wat de behandeling betreft, zien wij, in tegenstelling tot verscheidene richtlijnen, geen contra-indicatie om kunstvoeding op basis van soja-eiwitten te proberen in de behandeling van KMA: de kans dat een zuigeling met KMA allergisch reageert op sojakunstvoeding (10-14%) is immers vergelijkbaar met de kans op allergische reactie op een extensief hydrolysaat (10%). Bovendien is de aanvaardbaarheid van sojakunstvoeding beter, omwille van de betere smaak en de lagere prijs. Ondanks het feit dat de ervaring met deze kunstvoeding minder ruim is, zien wij geen argumenten om deze af te raden voor zuigelingen jonger dan 6 maanden.

Een nieuwere behandelingsoptie is kunstvoeding op basis van een hydrolysaat van rijsteiwitten. De ervaring en de wetenschappelijk onderbouwde informatie hieromtrent is beperkt. Meer studies, onder andere om deze kunstvoeding te vergelijken met kunstvoeding op basis van soja en extensief koemelkeiwithydrolysaten, zijn nodig.

Voor andere voorgestelde behandelingsopties, zijnde probiotica en immunotherapie, is de wetenschappelijke onderbouwing momenteel te beperkt. Het is raadzaam om aandachtig te zijn voor invloeden van de industrie bij het lezen van studies in verband met de effecten van probiotica. Voorlopig is er te weinig onafhankelijk onderzoek om probiotica aan te raden in de behandeling van KMA.
Gezien het gunstig verloop van KMA, is hyposensibilisatie niet aan te raden bij zuigelingen. Voor persisterende allergie bij oudere kinderen is het hoopvol afwachten naar meer resultaten in verband met de introductie van een lage dosis verhitte melk in dieet, bijvoorbeeld in de vorm van cake.

Voor het bepalen van het moment van herintroductie van koemelkeiwitten is het klinisch oordeel van groot belang. De huidige gegevens laten niet toe een ideaal moment voor herintroductie voorop te stellen. Gezien het variabel verloop van de aandoening is het de vraag of er wel een universeel moment te bepalen valt.
Het is belangrijk om een provocatie of herintroductie van koemelkeiwitten niet te laten samenvallen met de introductie van andere nieuwe voedingsmiddelen in het dieet. Dit om onduidelijkheid over het veroorzakende agens bij eventuele symptomen te vermijden. Verder moet ook hier in rekening gebracht worden dat een eliminatie zonder provocatie niet diagnostisch is voor KMA. Indien een provocatie niet eerder gebeurde, raden we aan deze uit te voeren voor de introductie van vaste voeding. Op deze leeftijd is het huilen van baby’s

meestal reeds afgenomen en kan een tijdige provocatie onnodige terughoudendheid in de diversificatie van het dieet voorkomen.

Indien de diagnose van KMA gebeurde aan de hand van een open eliminatie-provocatie, lijkt het ons redelijk om een herintroductie te proberen op de leeftijd van 9 maanden en 12 maanden, zoals aangeraden in de NHG standaard. Bij een positieve provocatie zou eventueel bij vermoeden van IgE-gemedieerde allergie - in overleg met de ouders – wel kunnen overgegaan worden tot een sIgE bepaling om de diagnose te bevestigen en een idee te krijgen van de prognose. Een sterk verhoogd sIgE is immers gecorreleerd met een langdurig aanhouden van de allergie.

5.3 Preventie

Qua preventie van koemelkallergie zijn geen eenduidige studieresultaten die toelaten om een aanbeveling te doen. Richtlijnen zijn eensgezind dat een dieet van de moeder tijdens zwangerschap of lactatie geen effect heeft, en dient afgeraden worden. Het langdurig gebruik van partieel hydrolysaten heeft enkel een klein effect aangetoond in de preventie van atopisch eczeem bij kinderen met minstens één eerste graads familielid met atopie. Er is geen effect aangetoond op de incidentie van koemelkallergie.

6. CONCLUSIE

Voor het stellen van de diagnose van koemelkallergie is een gunstige evolutie van symptomen bij een eliminatiedieet niet voldoende. Hiervoor is ook een provocatietest nodig. Bij huilbaby's valt eventueel een tijdelijk therapeutisch eliminatiedieet voor koemelk zonder diagnose van koemelkallergie te overwegen. Dit dieet dient gepaard te gaan met een uitgebreide counseling van de verzorgers en aandacht voor de mogelijke nevenwerkingen van een eliminatiedieet, bijvoorbeeld het vroegtijdig stoppen van de borstvoeding.

De NHG standaard 'voedselovergevoeligheid' geeft evidence based, voor de huisarts toepasbare aanbevelingen voor de diagnostiek en behandeling van koemelkallergie, mits twee opmerkingen: kunstvoeding op basis van soja kan volgens onze inzichten wel gebruikt worden in de behandeling van koemelkallergie en het maken van een onderscheid tussen IgE en niet-IgE-gemedieerde allergie kan nuttig zijn voor de prognose van de aandoening.

7. REFERENTIES

[1] Wessel MA, Cobb JC, Jackson EB, Harris GS, Jr., Detwiler AC. Paroxysmal fussing in infancy, sometimes called colic. Pediatrics. 1954;14(5):421-35.

[2] Lehtonen L, Korvenranta H. Infantile colic. Seasonal incidence and crying profiles. Arch Pediatr Adolesc Med. 1995 May;149(5):533-6.

[3] Hide DW, Guyer BM. Prevalence of infant colic. Arch Dis Child. 1982 Jul;57(7):559-60.

[4] Rubin SP, Prendergast M. Infantile colic: incidence and treatment in a Norfolk community. Child Care Health Dev. 1984 Jul-Aug;10(4):219-26.

[5] Stahlberg MR. Infantile colic: occurrence and risk factors. Eur J Pediatr. 1984 Dec;143(2):108-11.

[6] Douglas P, Hill P. Managing infants who cry excessively in the first few months of life. BMJ. 2011;343:d7772.

[7] Lucassen PLBJ AF, Van Reisen MT, Silvius AM, Wensing C, Luning-Koster MN. NHG-Standaard Voedselovergevoeligheid (Eerste herziening). Huisarts Wet. 2010; 53(10): 537-53.

[8] Lindberg T. Infantile colic: aetiology and prognosis. Acta Paediatr. 2000;89(1):1-2.

[9] Critch J. Infantile colic: Is there a role for dietary interventions? Paediatr Child Health. 2011 Jan;16(1):47-9.

[10] Schmid G, Schreier A, Meyer R, Wolke D. A prospective study on the persistence of infant crying, sleeping and feeding problems and preschool behaviour. Acta Paediatr. 2010 Feb;99(2):286-90.

[11] Li R, Fein SB, Chen J, Grummer-Strawn LM. Why mothers stop breastfeeding: mothers' self-reported reasons for stopping during the first year. Pediatrics. 2008 Oct;122 Suppl 2:S69-76.

[12] Kurth E, Kennedy HP, Spichiger E, Hosli I, Stutz EZ. Crying babies, tired mothers: what do we know? A systematic review. Midwifery. 2011 Apr;27(2):187-94.

[13] Barr RG, Trent RB, Cross J. Age-related incidence curve of hospitalized Shaken Baby Syndrome cases: convergent evidence for crying as a trigger to shaking. Child Abuse Negl. 2006 Jan;30(1):7-16.

[14] Reijneveld SA, van der Wal MF, Brugman E, Hira Sing RA, Verloove-Vanhorick SP. Infant crying and abuse. The Lancet. 2004 10/9;364(9442):1340-2.

[15] Barron JJ, Tan H, Spalding J, Bakst AW, Singer J. Proton pump inhibitor utilization patterns in infants. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2007 Oct;45(4):421-7.

[16] Garza JM, Nylund CM, Kaul A. Time to stop blaming gastroesophageal reflux. Clin Pediatr (Phila). 2011 Dec;50(12):1110-5.

[17] Orenstein SR, Hassall E, Furmaga-Jablonska W, Atkinson S, Raanan M. Multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial assessing the efficacy and safety of proton pump inhibitor lansoprazole in infants with symptoms of gastroesophageal reflux disease. J Pediatr. 2009 Apr;154(4):514-20 e4.

[18] Sherman PM, Hassall E, Fagundes-Neto U, Gold BD, Kato S, Koletzko S, et al. A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the pediatric population. The American journal of gastroenterology. 2009 May;104(5):1278-95; quiz 96.

[19] Savino F. Focus on infantile colic. Acta Paediatr. 2007 Sep;96(9):1259-64.

[20] Alexandrovich I, Rakovitskaya O, Kolmo E, Sidorova T, Shushunov S. The effect of fennel (Foeniculum Vulgare) seed oil emulsion in infantile colic: a randomized, placebo-controlled study. Alternative therapies in health and medicine. 2003 Jul-Aug;9(4):58-61.

[21] Crotteau CA, Wright ST, Eglash A. Clinical inquiries. What is the best treatment for infants with colic? The Journal of family practice. 2006 Jul;55(7):634-6.
[22] Lothe L, Lindberg T. Cow's milk whey protein elicits symptoms of infantile colic in colicky formula-fed infants: a double-blind crossover study. Pediatrics. 1989 Feb;83(2):262-6.
[23] Hill DJ, Hudson IL, Sheffield LJ, Shelton MJ, Menahem S, Hosking CS. A low allergen diet is a significant intervention in infantile colic: results of a community-based study. J Allergy Clin Immunol. 1995 Dec;96(6 Pt 1):886-92.
[24] Lucassen PL, Assendelft WJ, Gubbels JW, van Eijk JT, Douwes AC. Infantile colic: crying time reduction with a whey hydrolysate: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Pediatrics. 2000 Dec;106(6):1349-54.
[25] Savino F, Palumeri E, Castagno E, Cresi F, Dalmasso P, Cavallo F, et al. Reduction of crying episodes owing to infantile colic: A randomized controlled study on the efficacy of a new infant formula. European journal of clinical nutrition. 2006 Nov;60(11):1304-10.
[26] Lucassen PL, Assendelft WJ, Gubbels JW, van Eijk JT, van Geldrop WJ, Neven AK. Effectiveness of treatments for infantile colic: systematic review. BMJ. 1998 May 23;316(7144):1563-9.
[27] National Institute for Health and Care Excellence. Clinical Knowledge Summaries: Colic - infantile. 2011 Beschikbaar via http://cks.nice.org.uk/colic-infantile. Laatst geraadpleegd op 1 februari 2013.
[28] Evanoo G. Infant Crying: A Clinical Conundrum. Journal of Pediatric Health Care. 2007;21(5):333-8.
[29] Bleah DA, Ellett ML. Infant crying among recent African immigrants. Health care for women international. 2010 Jul;31(7):652-63.
[30] Weizman Z, Alkrinawi S, Goldfarb D, Bitran C. Efficacy of herbal tea preparation in infantile colic. J Pediatr. 1993 Apr;122(4):650-2.
[31] Savino F, Cresi F, Castagno E, Silvestro L, Oggero R. A randomized double-blind placebo-controlled trial of a standardized extract of Matricariae recutita, Foeniculum vulgare and Melissa officinalis (ColiMil) in the treatment of breastfed colicky infants. Phytother Res. 2005 Apr;19(4):335-40.
[32] Garrison MM, Christakis DA. A systematic review of treatments for infant colic. Pediatrics. 2000 Jul;106(1 Pt 2):184-90.
[33] Savino F, Brondello C, Cresi F, Oggero R, Silvestro L. Cimetropium bromide in the treatment of crisis in infantile colic. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2002 Apr;34(4):417-9.
[34] Savino F, Pelle E, Palumeri E, Oggero R, Miniero R. Lactobacillus reuteri (American Type Culture Collection Strain 55730) versus simethicone in the treatment of infantile colic: a prospective randomized study. Pediatrics. 2007 Jan;119(1):e124-30.
[35] Savino F, Cordisco L, Tarasco V, Palumeri E, Calabrese R, Oggero R, et al. Lactobacillus reuteri DSM 17938 in infantile colic: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pediatrics. 2010 Sep;126(3):e526-33.
[36] Hayden C, Mullinger B. A preliminary assessment of the impact of cranial osteopathy for the relief of infantile colic. Complementary therapies in clinical practice. 2006 May;12(2):83-90.
[37] Bernaix LW, Beaman ML, Schmidt CA, Harris JK, Miller LM. Success of an educational intervention on maternal/newborn nurses' breastfeeding knowledge and attitudes. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2010 Nov-Dec;39(6):658-66.
[38] Cohen-Silver J, Ratnapalan S. Management of infantile colic: a review. Clin Pediatr (Phila). 2009 Jan;48(1):14-7.
[39] Lucassen P. Colic in infants. Clinical evidence. 2010.

[40] Iacovou M, Ralston RA, Muir J, Walker KZ, Truby H. Dietary management of infantile colic: a systematic review. Maternal and child health journal. 2012 Aug;16(6):1319-31.
[41] de Boissieu D, Matarazzo P, Dupont C. Allergy to extensively hydrolyzed cow milk proteins in infants: identification and treatment with an amino acid-based formula. J Pediatr. 1997 Nov;131(5):744-7.
[42] Jarvinen KM, Suomalainen H. Development of cow's milk allergy in breast-fed infants. Clin Exp Allergy. 2001 Jul;31(7):978-87.
[43] Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias JA, Heuschkel R, Husby S, et al. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2012 Aug;55(2):221-9.
[44] Vandenplas Y, Koletzko S, Isolauri E, Hill D, Oranje AP, Brueton M, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. Archives of disease in childhood. 2007 Oct;92(10):902-8.
[45] Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Korpela R, Varjonen E. Allergy to soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cow's milk allergy: a prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years. J Pediatr. 2002 Feb;140(2):219-24.
[46] Kattan JD, Cocco RR, Jarvinen KM. Milk and soy allergy. Pediatr Clin North Am. 2011 Apr;58(2):407-26, x.
[47] Eigenmann PA, Sicherer SH, Borkowski TA, Cohen BA, Sampson HA. Prevalence of IgE-mediated food allergy among children with atopic dermatitis. Pediatrics. 1998 Mar;101(3):E8.
[48] Niggemann, Sielaff, Beyer, Binder, Wahn. Outcome of double-blind, placebo-controlled food challenge tests in 107 children with atopic dermatitis. Clinical & Experimental Allergy. 1999;29(1):91-6.
[49] Werfel T, Ballmer-Weber B, Eigenmann PA, Niggemann B, Rance F, Turjanmaa K, et al. Eczematous reactions to food in atopic eczema: position paper of the EAACI and GA2LEN. Allergy. 2007 Jul;62(7):723-8.
[50] Garcia C, El-Qutob D, Martorell A, Febrer I, Rodriguez M, Cerda JC, et al. Sensitization in early age to food allergens in children with atopic dermatitis. Allergologia et immunopathologia. 2007 Jan-Feb;35(1):15-20.
[51] Kuitunen M. Food allergy and hypersensitivity in children. EBM Guidelines. 2010. Beschikbaar via http://www.ebmpracticenet.be/nl/paginas/default.aspx?ebmid=ebm00299. Laatst geraadpleegd op 1 februari 2013.
[52] Kuitunen M. Cow's milk allergy. EBM Guidelines. 2010. Beschikbaar via http://www.ebmpracticenet.be/nl/paginas/default.aspx?ebmid=ebm00645. Laatst geraadpleegd op 1 februari 2013.
[53] Vandenplas Y. Richtlijnen over borstvoeding en kunstvoeding voor zuigelingen van 0 tot 12 maand. Versie 2012. Beschikbaar via http://www.kindengezin.be/img/vvkbrochurezglvoeding.pdf. Laatst geraadpleegd op 1 februari 2013.
[54] Bone J, Claver A, Guallar I, Plaza AM. Allergic proctocolitis, food-induced enterocolitis: immune mechanisms, diagnosis and treatment. Allergologia et immunopathologia. 2009 Jan-Feb;37(1):36-42.
[55] Leonard SA, Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: an update on natural history and review of management. Ann Allergy Asthma Immunol. 2011 Aug;107(2):95-101; quiz , 62.

[56] Saarinen KM, Juntunen-Backman K, Jarvenpaa AL, Kuitunen P, Lope L, Renlund M, et al. Supplementary feeding in maternity hospitals and the risk of cow's milk allergy: A prospective study of 6209 infants. J Allergy Clin Immunol. 1999 Aug;104(2 Pt 1):457-61.
[57] Host A, Halken S. A prospective study of cow milk allergy in Danish infants during the first 3 years of life. Clinical course in relation to clinical and immunological type of hypersensitivity reaction. Allergy. 1990 Nov;45(8):587-96.
[58] Schrander JJ, van den Bogart JP, Forget PP, Schrander-Stumpel CT, Kuijten RH, Kester AD. Cow's milk protein intolerance in infants under 1 year of age: a prospective epidemiological study. Eur J Pediatr. 1993 Aug;152(8):640-4.
[59] Host A. Frequency of cow's milk allergy in childhood. Ann Allergy Asthma Immunol. 2002 Dec;89(6 Suppl 1):33-7.
[60] Apps JR, Beattie RM. Cow's milk allergy in children. BMJ (Clinical research ed. 2009;339:b2275.
[61] Rona RJ, Keil T, Summers C, Gislason D, Zuidmeer L, Sodergren E, et al. The prevalence of food allergy: A meta-analysis. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2007;120(3):638-46.
[62] Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, Bravata DM, Maglione M, Suttorp MJ, et al. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. Jama. 2010 May 12;303(18):1848-56.
[63] Katz Y, Rajuan N, Goldberg MR, Eisenberg E, Heyman E, Cohen A, et al. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. J Allergy Clin Immunol. 2010 Jul;126(1):77-82 e1.
[64] Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. J Allergy Clin Immunol. 2010 Dec;126(6 Suppl):S1-58.
[65] Eggesbo M, Botten G, Stigum H. Restricted diets in children with reactions to milk and egg perceived by their parents. J Pediatr. 2001 Oct;139(4):583-7.
[66] Sicherer SH, Noone SA, Munoz-Furlong A. The impact of childhood food allergy on quality of life. Ann Allergy Asthma Immunol. 2001 Dec;87(6):461-4.
[67] Christie L, Hine RJ, Parker JG, Burks W. Food allergies in children affect nutrient intake and growth. J Am Diet Assoc. 2002 Nov;102(11):1648-51.
[68] Wood RA. The Natural History of Food Allergy. Pediatrics. 2003 June 1, 2003;111(Supplement 3):1631-7.
[69] Flinterman AE, Knulst AC, Meijer Y, Bruijnzeel-Koomen CAFM, Pasmans SGMA. Acute allergic reactions in children with AEDS after prolonged cow's milk elimination diets. Allergy. 2006;61(3):370-4.
[70] Fiocchi A, Schünemann HJ, Brozek J, Restani P, Beyer K, Troncone R, et al. Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA): A summary report. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2010;126(6):1119-28.e12.
[71] Venter C, Pereira B, Voigt K, Grundy J, Clayton CB, Gant C, et al. Comparison of open and double-blind placebo-controlled food challenges in diagnosis of food hypersensitivity amongst children. Journal of Human Nutrition and Dietetics. 2007;20(6):565-79.
[72] Caffarelli C, Baldi F, Bendandi B, Calzone L, Marani M, Pasquinelli P. Cow's milk protein allergy in children: a practical guide. Italian journal of pediatrics. 2010;36:5.
[73] Dambacher WM, de Kort EH, Blom WM, Houben GF, de Vries E. Double-blind placebo-controlled food challenges in children with alleged cow's milk allergy: prevention of unnecessary elimination diets and determination of eliciting doses. Nutr J. 2013 Feb 8;12(1):22.

[74] Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J, et al. Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to foods – position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy. 2004;59(7):690-7.
[75] Eller E, Kjaer HF, Høst A, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. Food allergy and food sensitization in early childhood: results from the DARC cohort. Allergy. 2009;64(7):1023-9.
[76] Saarinen KM, Suomalainen H, Savilahti E. Diagnostic value of skin-prick and patch tests and serum eosinophil cationic protein and cow's milk-specific IgE in infants with cow's milk allergy. Clinical & Experimental Allergy. 2001 03;31(3):423-9.
[77] Sampson HA. Food allergy. Part 1: immunopathogenesis and clinical disorders. J Allergy Clin Immunol. 1999 May;103(5 Pt 1):717-28.
[78] Vanto T, HelppilÃ¤ S, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Klemola T, Korpela R, et al. Prediction of the development of tolerance to milk in children with cow's milk hypersensitivity. The Journal of Pediatrics. 2004;144(2):218-22.
[79] Jesenak M, Banovcin P, Rennerova Z, Jakusova L, Havlicekova Z, Pohanka V, et al. Reproducibility of food atopy patch tests over time in the general child population. International journal of dermatology. 2009 Sep;48(9):941-6.
[80] National Institute for Health and Clinical Excellence. Food allergy in children and young people: Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings. CG116. 2011. Beschikbaar via http://publications.nice.org.uk/food-allergy-in-children-and-young-people-cg116. Laatst geraadpleegd op 1 februari 2013.
[81] Zeiger RS. Food allergen avoidance in the prevention of food allergy in infants and children. Pediatrics. 2003 Jun;111(6 Pt 3):1662-71.
[82] Nutrition AAoPCo. Hypoallergenic infant formulas. Pediatrics. 2000 Aug;106(2 Pt 1):346-9.
[83] Dupont C, Chouraqui JP, de Boissieu D, Bocquet A, Bresson JL, Briend A, et al. Dietary treatment of cows' milk protein allergy in childhood: a commentary by the Committee on Nutrition of the French Society of Paediatrics. The British journal of nutrition. 2012 Feb;107(3):325-38.
[84] Lijst van de vergoedbare medische voeding vanaf 1 januari 2013. Aanpassing bij koninklijk besluit van 30 november 2011. Beschikbaar via http://www.riziv.be/drug/nl/other-pharmaceutical-supplies/nutrition/pdf/part120130101.pdf Laatst geraadpleegd op 3 maart 2013.
[85] Bhatia J, Greer F. Use of soy protein-based formulas in infant feeding. Pediatrics. 2008;121(5):1062-8.
[86] Zeiger RS, Sampson HA, Bock SA, Burks AW, Jr., Harden K, Noone S, et al. Soy allergy in infants and children with IgE-associated cow's milk allergy. J Pediatr. 1999 May;134(5):614-22.
[87] Klemola T, Kalimo K, Poussa T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Valovirta E, et al. Feeding a soy formula to children with cow's milk allergy: the development of immunoglobulin E-mediated allergy to soy and peanuts. Pediatr Allergy Immunol. 2005 Dec;16(8):641-6.
[88] Sicherer SH, Morrow EH, Sampson HA. Dose-response in double-blind, placebo-controlled oral food challenges in children with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2000 Mar;105(3):582-6.
[89] Strom B, Schinnar R, Ziegler E., et al. Exposure to soy-based formula in infancy and endocrinological and reproductive outcomes in young adulthood. JAMA. 2001 08/15;286(7):807-14.

[90] Vandenplas Y, De Greef E, Devreker T, Hauser B. Soy infant formula: is it that bad? Acta Paediatrica. 2011;100(2):162-6.
[91] Mimouni F, Campaigne B, Neylan M, Tsang RC. Bone mineralization in the first year of life in infants fed human milk, cow-milk formula, or soy-based formula. J Pediatr. 1993 Mar;122(3):348-54.
[92] Merritt RJ, Jenks BH. Safety of soy-based infant formulas containing isoflavones: the clinical evidence. J Nutr. 2004 May;134(5):1220S-4S.
[93] Reche M, Pascual C, Fiandor A, Polanco I, Rivero-Urgell M, Chifre R, et al. The effect of a partially hydrolysed formula based on rice protein in the treatment of infants with cow's milk protein allergy. Pediatr Allergy Immunol. 2010 Jun;21(4 Pt 1):577-85.
[94] Terracciano L, Bouygue GR, Sarratud T, Veglia F, Martelli A, Fiocchi A. Impact of dietary regimen on the duration of cow's milk allergy: a random allocation study. Clin Exp Allergy. 2010 Apr;40(4):637-42.
[95] Fiocchi A, Restani P, Bernardini R, Lucarelli S, Lombardi G, Magazz G, et al. A hydrolysed rice-based formula is tolerated by children with cow's milk allergy: a multi-centre study. Clinical & Experimental Allergy. 2006 03;36(3):311-6.
[96] Mehr SS, Kakakios AM, Kemp AS. Rice: a common and severe cause of food protein-induced enterocolitis syndrome. Archives of disease in childhood. 2009 Mar;94(3):220-3.
[97] Canani R, Di Costanzo M. Gut Microbiota as Potential Therapeutic Target for the Treatment of Cow's Milk Allergy. Nutrients. 2013;5(3):651-62.
[98] Berni Canani R, Nocerino R, Terrin G, Coruzzo A, Cosenza L, Leone L, et al. Effect of Lactobacillus GG on tolerance acquisition in infants with cow's milk allergy:
A randomized trial. The Journal of allergy and clinical immunology. 2012 02/01;129(2):580-2.e5.
[99] Baldassarre ME, Laforgia N, Fanelli M, Laneve A, Grosso R, Lifschitz C. Lactobacillus GG Improves Recovery in Infants with blood in the stools and presumptive allergic colitis compared with extensively hydrolyzed formula alone. The Journal of Pediatrics. 2010;156(3):397-401.
[100] Scalabrin DM, Johnston WH, Hoffman DR, P'Pool VL, Harris CL, Mitmesser SH. Growth and Tolerance of Healthy Term Infants Receiving Hydrolyzed Infant Formulas Supplemented With Lactobacillus rhamnosus GG: Randomized, Double-Blind, Controlled Trial. Clinical Pediatrics. 2009 September 1, 2009;48(7):734-44.
[101] Braegger C, Chmielewska A, Decsi T, Kolacek S, Mihatsch W, Moreno L, et al. Supplementation of infant formula with probiotics and/or prebiotics: a systematic review and comment by the ESPGHAN committee on nutrition. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2011 Feb;52(2):238-50.
[102] Staden U, Blumchen K, Blankenstein N, Dannenberg N, Ulbricht H, Dobberstein K, et al. Rush oral immunotherapy in children with persistent cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol. 2008 Aug;122(2):418-9.
[103] Staden U, Rolinck-Werninghaus C, Brewe F, Wahn U, Niggemann B, Beyer K. Specific oral tolerance induction in food allergy in children: efficacy and clinical patterns of reaction. Allergy. 2007 Nov;62(11):1261-9.
[104] Nowak-Wegrzyn A, Sampson HA. Future therapies for food allergies. J Allergy Clin Immunol. 2011 Mar;127(3):558-73; quiz 74-5.
[105] Kim JS, Nowak-Wegrzyn A, Sicherer SH, Noone S, Moshier EL, Sampson HA. Dietary baked milk accelerates the resolution of cow's milk allergy in children. J Allergy Clin Immunol. 2011 Jul;128(1):125-31 e2.
[106] Konstantinou GN, Kim JS. Paradigm shift in the management of milk and egg allergy: baked milk and egg diet. Immunology and allergy clinics of North America. 2012 Feb;32(1):151-64.

[107] Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N, et al. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. J Allergy Clin Immunol. 2008 Aug;122(2):342-7, 7 e1-2.
[108] Santos A, Dias A, Pinheiro JA. Predictive factors for the persistence of cow's milk allergy. Pediatr Allergy Immunol. 2010 Dec;21(8):1127-34.
[109] Elizur A, Rajuan N, Goldberg MR, Leshno M, Cohen A, Katz Y. Natural course and risk factors for persistence of IgE-mediated cow's milk allergy. J Pediatr. 2012 Sep;161(3):482-7 e1.
[110] Halken S. Early sensitisation and development of allergic airway disease - risk factors and predictors. Paediatric respiratory reviews. 2003 Jun;4(2):128-34.
[111] Niggemann B, Reibel S, Roehr CC, Felger D, Ziegert M, Sommerfeld C, et al. Predictors of positive food challenge outcome in non-IgE-mediated reactions to food in children with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol. 2001 Dec;108(6):1053-8.
[112] Walker A. Breast milk as the gold standard for protective nutrients. J Pediatr. 2010 Feb;156(2 Suppl):S3-7.
[113] Piper KM, Berry CA, Cregan MD. The bioactive nature of human breastmilk. Breastfeed Rev. 2007 Nov;15(3):5-10.
[114] Mavroudi A, Xinias I. Dietary interventions for primary allergy prevention in infants. Hippokratia. 2011 Jul;15(3):216-22.
[115] Kuo HC, Liu CA, Ou CY, Hsu TY, Wang CL, Huang HC, et al. Partial protein-hydrolyzed infant formula decreased food sensitization but not allergic diseases in a prospective birth cohort study. International archives of allergy and immunology. 2011;154(4):310-7.
[116] Alexander DD, Cabana MD. Partially hydrolyzed 100% whey protein infant formula and reduced risk of atopic dermatitis: a meta-analysis. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition. 2010 Apr;50(4):422-30.
[117] Osborn DA, Sinn J. Formulas containing hydrolysed protein for prevention of allergy and food intolerance in infants. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2006(4):CD003664.
[118] Osborn DA, Sinn J. Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in infants. Cochrane database of systematic reviews (Online). 2006(4):CD003741.

8. DANKWOORD

Deze thesis kon alleen tot stand komen dankzij de hulp van velen.

Allereerst wil ik mijn promotor bedanken, voor de goede begeleiding en vlotte samenwerking. Mijn praktijkopleider dr. Luigi Genevrois en de collega's van het WGC De Ridderbuurt wil ik bedanken voor het creëren van een zeer aangename werkomgeving, mét ruimte voor het werken aan deze thesis.

Bedankt aan mijn zus, om mij het idee te geven voor deze thesis en mij, zonder een blad voor de mond te nemen, eraan te herinneren wat er allemaal kan omgaan in het hoofd van de patiënten en hun ouders.

Mijn ouders hebben ook een niet te onderschatten aandeel. Zij boden mij alle nodige handvaten om mijn opleiding tot een goed einde te brengen: van een aangename thuis met een goede opvoeding, over de mogelijkheid om te studeren tot een nooit aflatende steun in alles wat ik deed. Ook al zagen ze sommige projecten soms niet zo graag gebeuren (zoals lange, verre reizen), altijd kon en kan ik op hen rekenen.

Bedankt aan mijn ouders en schoonouders om met veel liefde voor mijn zoontje Mander te zorgen, zodat ik met een gerust hart kon werken. Bedankt Mandertje, voor je ontwapenende lach, de beste ontstressor.

Tot slot nog een enorme dankuwel aan mijn echtgenoot Pieter-Jan: om er te zijn – altijd - en me met veel geduld te steunen op alle mogelijke manieren.

9. BIJLAGEN

Bijlage 1: Tabel 4: Verschillen tussen zes richtlijnen.

Bijlage 2: Protocol voor open eliminatie-provocatie (NHG, 2010).

Bijlage 1: Tabel 4: Verschillen tussen zes richtlijnen.

Bron (Land)	Naam (Datum)	IgE vs niet IgE*	Diagnostiek dmv sIgE of huidpriktesten	Sojamelk als behande-ling	Desensibilisatie	Probiotica	Prognose. Wanneer rechallenge?	Verwijzing nodig?	Preventie
Nederlands Huisartsen Genootschap (Nederland)	NHG-Standaard Voedsel-overgevoeligheid [7] (2010)	Nee	Niet aangeraden	Afgeraden owv kans op kruisallergie (10-14%).	Onvoldoende onderzocht en niet uit te voeren in huisartsen-praktijk	Onvoldoende bewijs (behandeling noch preventie)	Tolerantie in loop van 1ste jaren. Rechallenge bv op 9 en 12 maanden	-Niet bij zuigelingen <12 maanden met KMA -Wel bij diagnose of persisteren KMA ≥ 12maanden	Onvoldoende bewijs voor: borstvoeding, dieet tijdens ZS of lactatie, hypo-allergene KV en uitstellen van bijvoeding > 4 maanden
National Institute for Health and Clinical Excellence (UK)	Food allergy in children and young people[27] (2011)	Ja	Ja, als symptomen suggestief voor IgE-gemedieerde allergie. Kosteneffeciënt.	/	/	/	/	Bij ernstige symptomen, onverwacht negatieve allergietesten, blijvend vermoeden van ouders ondanks negatieve evaluatie.	/
EBM Guidelines (Finland)	Food allergy and hypersensitivity in children[51] (2010)	Enkel obv timing van optre-den.	Onvoldoende voor diagnose.	/	/	/	60% hersteld voor 2 jaar oud. 75% voor 3 jaar oud	-Zuigeling met vermoeden KMA dient verwezen te worden. -Diëtiste nodig	Geen preventieve maatregelen voorhanden. Geen preventief effect van dieet bij lacterende moeder
EBM Guidelines (Finland)	Cow's milk allergy[52] (2010)	Nee	IgE en huidpriktesten niet sensitief noch specifiek genoeg	Vanaf 6 maanden	Mogelijks bij kinderen > 5-6jaar, die nog niet tolerant zijn.	Veelbelovend	60% hersteld voor 2j aar oud, 75% voor 3 jaar oud	-Diagnose en starten van therapie in 2de lijn -Follow-up in eerste lijn	/
Kind en Gezin en VVK (België)	Richtlijnen over borstvoeding en kunstvoeding voor zuigelingen[53] (2012)	/	/	Afgeraden in eerste 6 maanden		Gering effect, niet klinisch relevant	/	/	Partieel hydrolysaat aangeraden als 1ste graads verwante met atopie.
National Institute of Allergy and Infectious Disease (USA)	Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the U.S.[64] (2010)	Ja	Om de diagnose van IgE-gemedieerde allergie te staven, maar alleen onvoldoende voor diagnose.	/	Niet aangeraden	/	/	/	Eventueel gebruik van hydrolysaten bij verhoogd risico, maar beperkte evidentie. Geen effect bewezen voor: andere maatregelen.

* Wordt er een indicatie gegeven om op basis van de symptomen, een onderscheid te maken tussen IgE en niet-IgE-gemedieerde allergie?
/ Dit aspect wordt niet besproken in deze richtlijn.

Bijlage 2
Protocol open eliminatie-provocatie
Copyright NHG 2010 versie 06-04-12,
Bij een vermoeden van koemelkallergie bij zuigelingen; Behorend bij de NHG-Standaard Voedselovergevoeligheid (2010).

Provocatie mag in de huisartsenpraktijk **niet** verricht worden in de volgende situaties:
• patiënten met een eerdere ernstige reactie op voedsel, zoals anafylaxie, gegeneraliseerde urticaria of heftig jeukend exantheem, herhaaldelijk braken, angio-oedeem en dyspnoe;
• louter niet te objectiveren manifestaties, zoals misselijkheid, jeuk, buikpijn, onrustig gedrag of ernstig therapieresistent constitutioneel eczeem.
In deze gevallen wordt verwezen naar de tweede lijn.

Verder:
• Eczeem dient eerst afdoende behandeld te worden met een vetzalf en/of corticosteroïdzalf (let op dat reboundverschijnselen niet kunnen samenvallen met de provocatie).
• Bij start van de eliminatie en start en einde van de provocatie objectiveert de huisarts eventuele symptomen (in ieder geval beoordeling van de huid en longen).
• De huisarts adviseert om bij een ernstige reactie de test te staken en met spoed de huisartsenpraktijk te bellen.

1) Eliminatie: de koemelk weglaten uit de voeding gedurende vier weken
Borstvoeding
Moeder gebruikt een dieet vrij van koemelk en melkproducten. Ook melk van andere dieren mag ze niet gebruiken. Bij twijfel over de volledigheid van de eliminatie of de volwaardigheid van de voeding kan een diëtist het dieet beoordelen en adviezen geven.
Kunstvoeding
De oorspronkelijke voeding wordt vervangen door voeding op basis van sterk gehydrolyseerd koemelkeiwit (bijvoorbeeld Frisopep of Nutrilon Pepti).
De ouders of verzorgers houden het effect van de eliminatie bij in een dagboek
Als de klachten niet verdwijnen of niet sterk verminderen tijdens de eliminatieperiode is er geen sprake van koemelkallergie en kan de oorspronkelijke voeding hervat worden.

De huisarts benadrukt dat bij de eliminatie de klachten ook ‘spontaan’ kunnen verdwijnen, dus ook als er geen sprake is van een koemelkallergie. De provocatie moet dus **altijd** uitgevoerd worden, ook als ‘het juist zo goed gaat’. Hiermee wordt het risico op een vals-positieve uitslag zo klein mogelijk gehouden, zodat kinderen niet onnodig diëten volgen.

2) Provocatie: herintroductie van koemelk in de voeding gedurende een week.
Borstvoeding
Provocatie met borstvoeding vindt altijd thuis plaats. Bij borstvoeding zijn de klachten te verwachten na 4 tot 48 uur. De klachten zijn zelden ernstig.
De provocatie verloopt als volgt:
Dag 1: Moeder drinkt 100 ml melk(product) verspreid over de dag.
Dag 2: Moeder drinkt 300 ml melk(product) verspreid over de dag.
Dag 3 t/m 7: Moeder drinkt 500 ml melk(product) verspreid over de dag.
Bij klachten objectiveert de huisarts de symptomen om te voorkomen dat te snel gestopt wordt met de test. In ieder geval is er contact op de derde en laatste dag.
Kunstvoeding
Bij kunstvoeding vinden de eerste provocatie en de dosisverhogingen, indien praktisch mogelijk, plaats in de huisartsenpraktijk zodat de huisarts de lichamelijke verschijnselen kan objectiveren. Geadviseerd wordt het kind na elke dosisverhoging een half uur te observeren. Dit is vooral belangrijk wanneer vroege of vluchtige symptomen verwacht worden.
De provocatie verloopt als volgt:
Dag 1: 10 ml oorspronkelijke kunstvoeding, eventueel gevolgd door een sterk gehydrolyseerde kunstvoeding. Een half uur observatie. Bij geen reactie kan dit thuis bij elke voeding herhaald worden.
Dag 2: Een mengsel van hydrolysaat en oorspronkelijke kunstvoeding in de verhouding 2:1 (bijvoorbeeld fles 180 ml = 120 ml hydrolysaat en 60 ml oorspronkelijke kunstvoeding).
Dag 3: Een mengsel van hydrolysaat en oorspronkelijke kunstvoeding in de verhouding 1:2 (bijvoorbeeld fles 180 ml = 60 ml hydrolysaat en 120 ml oorspronkelijke kunstvoeding).
Dag 4 t/m 7: Uitsluitend oorspronkelijke kunstvoeding.
De belasting is positief als de oorspronkelijke klachten terugkeren én als deze klachten weer verdwijnen wanneer opnieuw het eliminatiedieet in acht wordt genomen.
Symptomen van voedselallergie verschijnen meestal binnen minuten tot enkele uren na inname van het voedselallergeen. Eczeem of diarree verschijnt echter soms pas na 48 tot 72 uur.
De ouders of verzorgers houden het effect van de provocatie bij in een dagboek
• Bij lichte klachten, zoals enkele rode vlekjes om de mond, huilen of mild eczeem wordt de test voortgezet.
• Bij twijfel kan de dosis herhaald worden, niet verhoogd.
• Bij een ernstige reactie wordt de provocatie gestaakt en worden de symptomen behandeld.

Instructie voor het invullen van het dagboekje
De huisarts vraagt de ouders of verzorgers het dagboekje op een vast moment op de dag in te vullen (bijvoorbeeld na het avondeten). Dag 0 is de situatie voor het starten met de eliminatie.
Aanwezigheid van klachten:
0 = niet aanwezig
+/- = twijfelachtig aanwezig
+ = licht aanwezig
++ = matig aanwezig
+++ = heftig aanwezig

Protocol eliminatie-provocatie koemelkallergie **Dagboek 1: Eliminatie**

Naam: Geboortedatum: datum dag 1: - -20

klachten	Dag 0	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	Dag 5	Dag 6	Dag 7	Dag 8	Dag 9	Dag 10	Dag 11	Dag 12	Dag 13	Dag 14

Dag 0 is de situatie voor het starten met de eliminatie.
Bij klachten kunt u invullen waar uw kind last van heeft. Voorbeelden zijn: ontroostbaar huilen, overgeven, diarree, eczeem, rode vlekjes, piepend ademhalen, hoesten, geïrriteerde ogen, loopneus, enzovoort.

Aanwezigheid van klachten:
0 = niet aanwezig
+/- = twijfelachtig aanwezig
+ = licht aanwezig
++ = matig aanwezig
+++ = heftig aanwezig

Versie 06-04-12. Copyright NHG 2010

Protocol eliminatie-provocatie koemelkallergie **Dagboek 2: Provocatie**

Naam: Geboortedatum: datum dag 1: - -20

klachten	Dag 1	Dag 2	Dag 3	Dag 4	Dag 5	Dag 6	Dag 7

Bij klachten kunt u invullen waar uw kind last van heeft. Voorbeelden zijn: ontroostbaar huilen, overgeven, diarree, eczeem, rode vlekjes, piepend ademhalen, hoesten, geïrriteerde ogen, loopneus, enzovoort.

Aanwezigheid van klachten:
0 = niet aanwezig
+/- = twijfelachtig aanwezig
+ = licht aanwezig
++ = matig aanwezig
+++ = heftig aanwezig

Versie 06-04-12. Copyright NHG