Koemelkallergie

Adaptatie van een Duodecim-richtlijn naar de Belgische zorgcontext

Paulien De Burghgraeve, Katholieke Universiteit Leuven

Promotor: Prof. Dr. Bert Aertgeerts, Katholieke Universiteit Leuven

Co-promotor: Dr. Els Ide, AZ Delta, pediatrie

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2016-2018

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Abstract

Context

Belgische huisartsen kunnen terecht op het elektronisch platform EBMPracticeNet voor evidence-based materiaal. Er is onder andere gratis toegang tot een internationale databank met EBM-guidelines ontwikkeld door een Finse artsenvereniging Duodecim. Sommige aanbevelingen zijn echter onjuist of niet aangepast aan de Belgische context en hebben daarom nood aan herziening. In deze masterproef wordt de Duodecim-richtlijn 'Cow's milk allergy' geadapteerd naar de Belgische zorgcontext. Tijdens deze adaptatieprocedure werd samengewerkt met collega Eileen Van de Putte.

Onderzoeksvraag

Op basis van de oorspronkelijke Duodecim-richtlijn werden er vier klinische vragen opgesteld. In deze masterproef komen volgende klinische vragen aan bod: 'Bij welke symptomen en klinische tekens moet gedacht worden aan koemelkallergie bij kinderen?', 'Hoe gebeurt de follow-up van kinderen met koemelkallergie (behandeld met X)?'. Collega Eileen Van de Putte behandelt de andere twee klinische vragen: 'Welke bijkomende onderzoeken geven ons meer diagnostische zekerheid bij kinderen met vermoeden van koemelkallergie?', 'Wat is de aangewezen behandeling van koemelkallergie bij kinderen < drie jaar?'.

Methode

De adaptatie van de Duodecim-richtlijn gebeurde volgens de ADAPTE-procedure. Tijdens de screeningsfase werden klinische vragen met PIPOH-elementen opgesteld. Deze vormden het vertrekpunt voor een systematische zoektocht naar relevante richtlijnen in nationale en internationale databanken. De geselecteerde richtlijnen werden nadien gescreend aan de hand van het AGREE II-instrument. Enkel kwaliteitsvolle richtlijnen werden meegenomen in het verdere adaptatieproces. Per richtlijn werd elke aanbeveling nadien beoordeeld op samenhang, courantheid en toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext. Aan de hand van deze beoordelingen werd beslist welke aanbevelingen uit de oorspronkelijke Duodecim-richtlijn adaptatie vereisten. Tijdens de adaptatiefase werden nieuwe aanbevelingen opgesteld aan de hand van de geselecteerde richtlijnen. Elke nieuwe aanbeveling kreeg een score volgens de GRADE-methode toegekend. Tijdens de implementatiefase werd de eerste versie van de richtlijn getoetst in de seminariegroepen van beide auteurs. Een flowchart werd opgesteld en samen met de richtlijn voorgesteld aan een groep kinderartsen van het AZ Delta. Als laatste stap werd de bruikbaarheid van de flowchart bevraagd bij huisartsen aan de hand van een vragenlijst.

Resultaten

Tijdens de screeningsfase werden drie richtlijnen geselecteerd. De bijkomende zoektocht naar recente literatuur leverde geen nieuwe relevante studies op. Er was een majeure adaptatie nodig van de Duodecim-richtlijn omdat er geen onderscheid werd gemaakt tussen IgE-gemedieerde en niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie. Volgens de geselecteerde richtlijnen tracht de huisarts al bij het vermoeden van KMA een onderscheid te maken tussen IgE- en niet-IgE-gemedieerde KMA. Dit bepaalt het verdere beleid. Na de implementatiefase werden de richtlijn en de flowchart aangepast. De flowchart werd positief onthaald.

Conclusie

De adaptatie van de Duodecim-richtlijn 'Cow's milk allergy' was noodzakelijk.

Inhoudsopgave

Inleiding 6

1. Methode 7

1.1. De screeningsfase 7

1.1.1. Definiëren van klinische vragen 7

1.1.2. Zoektocht naar relevante richtlijnen 7

1.1.3. Screening van de gevonden richtlijnen 8

1.1.4. Waardering van de geselecteerde richtlijnen 8

1.1.4.1. Evaluatie van de richtlijnen met AGREE II 8

1.1.4.2. Inventarisatie van de inhoud van de aanbevelingen 8

1.1.4.3. Waardering van de aanbevelingen op samenhang 8

1.1.4.4. Waardering van de aanbevelingen op courantheid 9

1.1.4.5. Waardering van de aanbevelingen op toepasbaarheid 9

1.1.5. Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie 9

1.1.6. Nazicht door leescommissie 9

1.2. De adaptatiefase 9

1.3. De implementatiefase 10

1.3.1. Peer review 10

1.3.2. Formuleren van praktijkconsensus 10

2. Resultaten 11

2.1. De screeningsfase 11

2.1.1. Definiëren van klinische vragen 11

2.1.2. Zoektocht naar relevante richtlijnen 12

2.1.3. Screening van de gevonden richtlijnen 13

2.1.4. Waardering van de geselecteerde richtlijnen 13

2.1.4.1. Evaluatie van de richtlijnen met AGREE II 13

2.1.4.2. Inventarisatie van de inhoud van de aanbevelingen 15

2.1.4.3. Waardering van de aanbevelingen op samenhang 18

2.1.4.4. Waardering van de aanbevelingen op courantheid 21

2.1.4.5. Waardering van de aanbevelingen op toepasbaarheid 22

2.1.5. Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie 24

2.1.6. Nazicht door leescommissie 25

2.2. De adaptatiefase 25

2.3. De implementatiefase 31

2.3.1. Peer review 31

2.3.1.1. Resultaten peer review 31

2.3.1.2. Bespreking resultaten peer review 32

2.3.2. Formuleren van praktijkconsensus 32
2.3.2.1. Feedback van de kinderartsen in het AZ Delta 32
2.3.2.2. Vragenlijst huisartsen 33
2.4. Aanpassingen na de implementatiefase 35
2.4.1. Overzicht aanpassingen en bijkomende toelichtingen 35
2.4.2. Definitieve richtlijn 36
2.4.3. Definitieve flowchart 36
3. Discussie 37
4. Besluit 39
5. Referenties 40
6. Bijlages 42
6.1. Bijlage 1: GRADE 42
6.2. Bijlage 2: Goedgekeurd protocol en gunstig advies ethische commissie 43
6.3. Bijlage 3: Vragenlijst peer review 45
6.4. Bijlage 4: Vragenlijst over de flowchart voor de huisarts 48
6.5. Bijlage 5: Tabel met de gemeenschappelijke zoektocht naar relevante richtlijnen 50
6.6. Bijlage 6: Belgische melkladder 51
6.7. Bijlage 7: Definitieve richtlijn 52
6.8. Bijlage 8: Definitieve flowchart 57

Inleiding

Deze masterproef maakt deel uit van het Duodecimproject, een project waarin Evidence-Based Medicine (EBM) centraal staat. Tijdens de opleiding huisartsgeneeskunde leerden wij als toekomstige huisartsen de betekenis van deze term, maar waar wordt dit begrip beter omschreven dan op de website van het Belgisch Centrum voor Evidence-Based Medicine (CEBAM) zelf. Samengevat, *"de zorgverlener vult zijn of haar kennis en klinische praktijkervaring aan met wetenschappelijk bewijsmateriaal en houdt rekening met de individuele noden en keuzes van de patiënt"*. (1) Belgische zorgverleners, waaronder huisartsen, kunnen terecht op het elektronisch platform EBMPracticeNet voor EBM-materiaal. Er is onder andere gratis toegang tot een internationale databank met EBM-guidelines ontwikkeld door een Finse artsenvereniging Duodecim. Sommige aanbevelingen zijn echter onjuist of niet aangepast aan de Belgische context en hebben daarom nood aan herziening. Huisartsen in opleiding (haio's) kunnen, als onderdeel van de masterproef, deelnemen aan dit proces van herziening. (2)

Vanuit het EBM-denken wekte de voorstelling van het Duodecimproject op de startdag van het Interuniversitair Centrum voor HuisartsenOpleiding (ICHO) voor haio's mijn interesse. Na het aparte infomoment hierover besloot ik om samen met Eileen Van de Putte aan het project deel te nemen. Het leek ons een hele uitdaging om mee te werken aan het adapteren van een richtlijn, wetende dat dit later door talloze huisartsen zal geraadpleegd worden. De masterproef zou dus effectief zijn vruchten afwerpen in de praktijk. Daarnaast werd het meteen duidelijk dat de aanpak van het project erg gestructureerd verloopt met als voordelen dat er gepland kan worden en er na het eerste haio-jaar reeds een mooi resultaat zichtbaar zal zijn. Na onze motivatiebrief kregen we groen licht om de richtlijn 'Cow's milk allergy', een van onze drie opgegeven voorkeuren, onder de loep te nemen.

Koemelkallergie (KMA) is een abnormale immunologische reactie op koemelkeiwitten. De immunologische reactie kan immunoglobuline E (IgE)-gemedieerd, niet-IgE-gemedieerd of gecombineerd verlopen. Het is de meest voorkomende voedselallergie bij kinderen jonger dan drie jaar. (3) Toch komt de aandoening voor bij slechts 7% van de kinderen die flesvoeding krijgen en 0.5% van de kinderen die borstvoeding krijgen. (4) De symptomen van KMA zijn erg variabel, er zijn namelijk vaak meerdere orgaansystemen betrokken en de intensiteit van de symptomen is verschillend per individu. Dit maakt het stellen van de diagnose KMA uitdagend. Zonder adequaat diagnostisch houvast is er grote kans op onder- of overdiagnose en bijgevolg onder- of overbehandeling. Gezien de behandeling van KMA bestaat uit het elimineren van koemelkeiwitten uit de voeding, is een correcte diagnose van belang. Enerzijds kan het onnodig opleggen van een eliminatiedieet nadelig zijn voor de groei van het kind, daarnaast brengt het onnodige familiale en maatschappelijke kosten met zich mee. Anderzijds kan onbehandelde KMA complicaties veroorzaken zoals slechte nutritionele intake of malabsorptie. (3-4)

Het doel van deze masterproef is de Duodecim-richtlijn 'Cow's milk allergy' adapteren naar een inhoudelijk juiste aanbeveling die aangepast is aan de Belgische context. In deze masterproef wordt gefocust op enerzijds het vermoeden van KMA bij kinderen en anderzijds de follow-up van kinderen met KMA die hiervoor behandeld worden. Voor het uitvoeren van bijkomende onderzoeken bij kinderen met een vermoeden van KMA en de behandeling van kinderen met KMA verwijs ik naar mijn collega haio Eileen Van de Putte.

1. Methode

De adaptatie van elke Duodecim-richtlijn door een groepje van twee haio's verliep volgens een uniforme procedure, de ADAPTE-procedure, beschreven in de handleiding 'Adaptatie Duodecim Richtlijnen'. (2,5) Het proces van herziening bestond uit drie fases met name de screeningsfase, de adaptatiefase en de implementatiefase. Elke fase bestond uit meerdere stappen. De doorlopen stappen van de screeningsfase en de adaptatiefase werden nauwkeurig bijgehouden in een Excelbestand dat op voorhand ontworpen werd door het team van het Duodecimproject. Dit Excelbestand werd de matrix genoemd en kan opgevraagd worden bij beide auteurs.

1.1. De screeningsfase

De screeningsfase bestond uit zes stappen waarbij eerst klinische vragen werden geformuleerd op basis van de oorspronkelijke richtlijn om tenslotte na grondig literatuuronderzoek te komen tot praktijkaanbevelingen. De verschillende stappen zijn hieronder afzonderlijk beschreven.

De adaptatieprocedure is gebaseerd op de meest recente Engelstalige Duodecim-richtlijn die te vinden is op www.ebm-guidelines.com. (6) Op het moment van goedkeuring om deel te nemen aan het project werd de Engelstalige richtlijn voor het laatst nagekeken en aangepast op 25 april 2014. Tijdens het adaptatieproces werd de Engelstalige richtlijn geüpdatet en dateert de meest recente versie van 15 februari 2017. Deze is in overeenstemming met de laatste versie van de oorspronkelijke Finse richtlijn. Op de volgende link, http://www.ebm-guidelines.com/ebmg/rhg.compareupdate, kan dit nagekeken worden. De Nederlandstalige versie op EBMpracticeNet is echter nog de letterlijke vertaling van de Engelstalige richtlijn op datum van 25 april 2014. (7) De Engelstalige richtlijn op datum van 15 februari 2017 was het uitgangspunt voor deze masterproef.

1.1.1. Definiëren van klinische vragen

Er werden twee thema's geselecteerd om een vergelijking te maken met andere richtlijnen. Elk thema werd opgesplitst in twee subthema's. Voor elk subthema werd een klinische vraag opgesteld aan de hand van het PIPOH-model. Dit letterwoord staat voor Patient population, Intervention(s) of interest, Professionals targeted by the guideline, Outcomes and endpoints to be taken into consideration, Healthcare setting and context.

1.1.2. Zoektocht naar relevante richtlijnen

De PIPOH's vormden het vertrekpunt voor het literatuuronderzoek dat antwoord moest geven op de klinische vragen. De zoektocht naar relevante richtlijnen gebeurde door beide auteurs afzonderlijk. Eileen Van de Putte deed de search op 3 januari 2017 en 8 januari 2017. Ik zocht in de periode van 8 januari 2017 tot en met 15 januari 2017.

De volgende databases en websites werden overlopen: Guideline International Network (GIN), National Guideline Clearinghouse (NGC), National Institute for Health and Care excellence (NICE), Trip Database, Guideline Central, de website van het Nederlands huisartsengenootschap (NHG), Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE), Hoge Gezondheidsraad, Minerva, Farmaka, Rijksinstituut voor Ziekte en Invaliditeitsverzekering (RIZIV), Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) en Federale Overheidsdienst (FOD) Gezondheidszorg.

De zoektermen van Eileen Van de Putte en mezelf samen waren 'milk allergy', 'cow's milk allergy', 'cows milk allergy', 'cow's milk protein allergy', 'cows milk protein allergy', 'protein intolerance', 'milk protein

intolerance', 'cow's milk protein intolerance', 'cows milk protein intolerance', 'milk hypersensitivity', 'food allergy', 'koemelkallergie', 'voedselallergie', 'hypersensitiviteit' en 'intolerantie'.

Elk resultaat werd beoordeeld op basis van vooraf gedefinieerde inclusie- en exclusiecriteria. De afzonderlijke uitkomsten werden samen bekeken op 15 januari 2017. Vijftien richtlijnen werden geselecteerd.

1.1.3. Screening van de gevonden richtlijnen

Na het literatuuronderzoek ondergingen de vijftien geselecteerde richtlijnen een eerste screening op basis van publicatiedatum. Elk artikel met een publicatiedatum voor 2010 werd geëlimineerd. Ook de inhoud werd diagonaal gelezen om te oordelen of de richtlijn een antwoord gaf op de klinische vragen. Daarnaast primeerden richtlijnen van organisaties met gekende hoge kwaliteit. Zes artikels voldeden aan de selectiecriteria.

Als laatste werd tijdens deze stap de kwaliteit van zes geselecteerde richtlijnen beoordeeld. Dit gebeurde aan de hand van items 7,9 en 23 van het AGREE (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation) II-instrument. (8) (Dit instrument wordt later nog in de masterproef toegelicht.) Mede op basis hiervan werd nog één artikel verworpen.

1.1.4. Waardering van de geselecteerde richtlijnen

1.1.4.1. Evaluatie van de richtlijnen met AGREE II

De vijf overgebleven richtlijnen werden door beide onderzoekers, onafhankelijk van elkaar, onderworpen aan het AGREE II-instrument. Dit instrument is een hulpmiddel om de methodologie en transparantie en bijgevolg de kwaliteit van richtlijnen te evalueren. Per richtlijn worden 23 items, verdeeld over zes domeinen, beoordeeld. De zes domeinen zijn 'onderwerp en doel', 'betrokkenheid van belanghebbenden', 'methodologie', 'helderheid en presentatie', 'toepassing', en 'onafhankelijkheid van de opstellers'. Via een zevenpuntsschaal wordt elk item gescoord. Naast de 23 items bevat AGREE II twee items met een algemeen oordeel over de richtlijn waarbij de gebruiker aangeeft of de richtlijn wordt aanbevolen voor gebruik. Dit instrument en het gebruik ervan wordt nauwkeurig beschreven in 'AGREE II instrument voor beoordeling van richtlijnen'. (8) Nadien werden de scores van beide onderzoekers vergeleken met elkaar. Indien de scores twee of meer punten van elkaar verschilden, werd na overleg een nieuw cijfer toegekend. Na het doorlopen van deze stap werd nog één artikel verworpen.

1.1.4.2. Inventarisatie van de inhoud van de aanbevelingen

Voor elke klinische vraag werden de aanbevelingen uit de oorspronkelijke Duodecim-richtlijn en de vier geselecteerde richtlijnen geïnventariseerd in de matrix. Ook de onderliggende evidentie en de graad van de aanbeveling werden bijgehouden in het overzicht.

1.1.4.3. Waardering van de aanbevelingen op samenhang

Vervolgens werd de samenhang van elke aanbeveling nagekeken in drie stappen. Vooreerst gebeurde een nazicht van de focus van de klinische vraag en de desbetreffende zoekstrategie. Nadien werd gecontroleerd of de auteurs de gevonden evidentie correct hebben samengevat en geïnterpreteerd. Tot slot werd de samenhang tussen de interpretatie van de evidentie en de geformuleerde aanbeveling beoordeeld.

1.1.4.4. Waardering van de aanbevelingen op courantheid

Nadien werd gekeken of de literatuur waarop de aanbevelingen gebaseerd zijn nog up-to-date was. Dit betekent dat er per klinische vraag systematisch werd gezocht naar de meest recente literatuur. Een PICO werd opgesteld voor elke klinische vraag. PICO staat voor Patient, Intervention, Comparison, Outcome. Aan de hand van MeSH (Medical Subject Headings) -termen gebaseerd op de opgestelde PICO's werd ten eerste gezocht in de database van Cochrane en nadien via MEDLINE. Omdat het doel van deze zoekopdracht het vinden van recentere literatuur inhield, werd enkel naar artikels gezocht met een publicatiedatum na maart 2011. Dit is gebaseerd op de minst recente datum van de geselecteerde richtlijnen. Voor elk van de zoekstrategieën geldt dat een eerste screening van de gevonden artikels gebeurde op basis van titel en abstract. Bij twijfel of artikel voldeed aan de PICO-voorwaarden werd het artikel diagonaal gelezen. Ook artikels die niet volledig online te lezen waren, werden geëxcludeerd.

1.1.4.5. Waardering van de aanbevelingen op toepasbaarheid

Daarna werd beoordeeld of de aanbevelingen in de geselecteerde richtlijnen toepasbaar zijn in de Belgische zorgcontext. Hierbij werd rekening gehouden met de doelgroep en de patiëntengroep besproken in de geselecteerde richtlijnen, de voorkeuren en verwachtingen van patiënten, de toepasbaarheid in de Belgische praktijk en tot slot culturele factoren die de implementatie van de richtlijn zouden bemoeilijken. Opmerkingen hieromtrent werden zorgvuldig bijgehouden in de Excelmatrix. Als laatste stap werden ook alle aanbevelingen en praktijkadviezen uit de Belgische bronnen, die beschreven zijn in de alinea 'zoektocht naar relevante richtlijnen', samengevat in de matrix. Ter aanvulling werd ook de website van Kind en Gezin nagekeken.

1.1.5. Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie

Per klinische vraag werden de verschillende evaluaties van de aanbevelingen uit de geselecteerde richtlijnen overlopen en vergeleken met de oorspronkelijke aanbevelingen uit de Duodecim-richtlijn. Op basis hiervan werd beslist welke oorspronkelijke aanbevelingen adaptatie vereisten. Per aanbeveling uit de Duodecim-richtlijn die adaptatie nodig had, werd bepaald welke aanbevelingen uit de geselecteerde richtlijnen hiervoor meegenomen werden.

1.1.6. Nazicht door leescommissie

Professor dokter Robert Vander Stichele, lid van de leescommissie van EBMPracticeNet, controleerde de ingevulde Excelmatrix met de verzamelde gegevens uit stap 1 tot en met stap 5. Dit was een tussentijdse evaluatie op het adaptatieproces.

1.2. De adaptatiefase

Een eerste versie van de nieuwe richtlijn werd opgemaakt volgens een vastgelegd formaat beschreven in de handleiding. Hiervoor werd vertrokken vanuit de originele Duodecim-richtlijn. De oorspronkelijke stijl werd zo veel als mogelijk gerespecteerd. Iedere nieuwe aanbeveling kreeg bovendien een score volgens de GRADE-methode toegekend. GRADE staat voor Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation. De score bestaat uit enerzijds een letter die de kwaliteit van de onderliggende evidentie van de aanbeveling reflecteert en anderzijds een cijfer die de sterkte van de aanbeveling weergeeft. In bijlage 1 is een samenvattende tabel van dit scoresysteem terug te vinden. Bij de verwoording van de nieuwe aanbevelingen werd rekening gehouden met de onderliggende graad van de aanbeveling die weerspiegeld wordt in het cijfer van de GRADE.

1.3. De implementatiefase

Tijdens het laatste begeleidingsmoment van het Duodecimproject op 5 september 2017 werd het voorstel voor de implementatiefase toegelicht en goed bevonden door professor Paul Van Royen, dokter Jan Vanschoenbeek en dokter Nicolas Delvaux. Hierna keurde de ethische commissie van UZ Leuven de implementatiefase goed. Het goedgekeurd protocol en het gunstig advies van de ethische commissie zijn terug te vinden in bijlage 2.

1.3.1. Peer review

De eerste versie van de richtlijn werd aan de hand van een vragenlijst (zie bijlage 3) ter beoordeling voorgelegd aan de seminariegroep van Paulien De Burghgraeve en de seminariegroep van Eileen Van de Putte. Een korte toelichting werd gegeven tijdens het seminarie waarna de nieuwe richtlijn met bijhorende enquête online ter beschikking werden gesteld alsook op papier werden uitgedeeld aan de haio's. Negentien haio's vulden de vragenlijst in.

1.3.2. Formuleren van praktijkconsensus

Op basis van de nieuwe richtlijn werd een flowchart opgesteld. Deze heeft als doel huisartsen op een efficiënte manier doorheen het beleid van KMA bij kinderen te gidsen. In principe zou de flowchart voldoende moeten zijn om de huisarts te begeleiden in het beslissingsproces bij kinderen die tekens of symptomen vertonen passend bij KMA tot de follow-up van kinderen met KMA die hiervoor behandeld worden. Indien de huisarts bijkomende informatie wenst kan hij of zij terugvallen op de volledige richtlijn.

De nieuwe richtlijn alsook de eerste versie van de flowchart werden voorgesteld aan de kinderartsen van het AZ (Algemeen Ziekenhuis) Delta te Roeselare. De voorstelling gebeurde aan de hand van een powerpointpresentatie tijdens het wekelijks overlegmoment. De aanwezige kinderartsen waren dokter Karin Decaestecker, dokter Els Ide ,dokter Karl Logghe, dokter Inge Matthijs, dokter Koen Quaegebeur, dokter Filip Roelens en dokter Joke Ysenbaert. Het doel van de presentatie was om feedback te krijgen over de inhoud van de nieuwe aanbevelingen, alsook om deze nieuwe theoretische kernboodschappen te vergelijken met het dagdagelijkse beleid van de kinderartsen. Daarnaast werd hun mening gevraagd over de structuur van de flowchart. Tijdens de presentatie was er interactie tussen beide haio's en de kinderartsen.

Daarnaast werd bij huisartsen getoetst naar de meerwaarde van de flowchart aan de hand van een tweede vragenlijst (zie bijlage 4). In beide opleidingspraktijken werd de implementatiefase kort toegelicht en de vragenlijst met betrekking tot de flowchart werd door de collega's ingevuld. De flowchart en bijhorende vragenlijst werd ook per e-mail doorgestuurd naar andere huisartsen. Alle huisartsen in beide lokale kwaliteitsgroepen (LOK's) van de praktijkopleiders werden gecontacteerd. Daarnaast werden e-mails verstuurd naar huisartsen waarvan werd ingeschat dat er enige interesse zou zijn in het onderwerp KMA bij kinderen. In totaal werden 43 e-mails gestuurd. Er kwam respons van zestien huisartsen.

2. Resultaten

2.1. De screeningsfase

2.1.1. Definiëren van klinische vragen

De geselecteerde thema's zijn diagnose en behandeling. Klinische vragen 1 en 2 hebben betrekking tot het thema diagnose. Klinische vragen 3 en 4 tot het thema behandeling. De vier klinische vragen met bijbehorende PIPOH('s) worden hieronder weergegeven.

Klinische vraag 1: Bij welke symptomen en klinische tekens moet gedacht worden aan KMA bij kinderen?

P: Kinderen met algemeen ongemak, huidletsels, gastro-intestinale symptomen en/of ademhalingssymptomen
I: Grondige anamnese en klinisch onderzoek
P: Huisarts
O: Vermoeden van KMA
H Eerstelijnsgeneeskunde

Klinische vraag 2: Welke bijkomende onderzoeken geven ons meer diagnostische zekerheid bij kinderen met vermoeden van KMA?

P: Kinderen met vermoeden van KMA
I: Diagnostische onderzoeken
P: Huisarts
O: Zekerheidsdiagnose van KMA
H Eerstelijnsgeneeskunde

Klinische vraag 3: Wat is de aangewezen behandeling van KMA bij kinderen < 3 jaar?

P: Kinderen met vastgestelde KMA
I: Behandeling
P: Huisarts
O: Verbetering van de symptomen met zo weinig mogelijk nevenwerkingen
H Eerstelijnsgeneeskunde

Klinische vraag 4: Hoe gebeurt de follow-up van kinderen met KMA (behandeld met X)?

- PIPOH 1:

P: Kinderen met KMA (behandeld met X)
I: Herintroductie van koemelk
P: Huisarts/kinderarts
O: Overschakelen van ingezette behandeling naar koemelk
H: Eerstelijnsgeneeskunde en tweedelijnsgeneeskunde

- PIPOH 2:

P: Kinderen met KMA (behandeld met X)
I: Anamnese en klinisch onderzoek
P: Huisarts/kinderarts
O: Aanpassen dieet
H Eerstelijnsgeneeskunde en tweedelijnsgeneeskunde

In deze masterproef zullen klinische vragen 1 en 4 uitgewerkt worden. De masterproef van Eileen Van de Putte behandelt klinische vragen 2 en 3.

2.1.2. Zoektocht naar relevante richtlijnen

De individuele zoektocht naar relevante literatuur leverde verschillende resultaten op. De zoekstrategieën en gevonden resultaten werden met elkaar vergeleken. Nadien werden de beste zoektermen geselecteerd en werd de search opnieuw uitgevoerd. De gemeenschappelijke zoektocht naar relevante richtlijnen is terug te vinden in de tabel in bijlage 5. Uiteindelijk werden vijftien resultaten weerhouden, deze worden hieronder weergegeven in tabel 1.

Tabel 1: Overzicht van de vijftien geselecteerde richtlijnen.

Databank	Nr	Titel	Organisatie	Jaar
GIN	~~1~~	NHG-standaard voedselovergevoeligheid (9)	NHG	2010
	~~2~~	Food allergy in under 19s: assessment and diagnosis (10)	NICE	2011
NGC	~~3~~	EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy (11)	EAACI	2013
	~~4~~	EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy (12)	EAACI	2014
	5	Food allergy in children and young people. Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings (13)	NICE	2011
NHS	**6**	Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guideline (3)	ESPGHAN	2012
	7	BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy (14)	BSACI	2014
	8	World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cows Milk Allergy (DRACMA) Guidelines (15)	WAO	2010
	~~9~~	Food allergy: A practice parameter update (16)	/	2014
	~~10~~	Guidelines for the Diagnosis and Management of Food Allergy in the United States: Report of the NIAID-Sponsored Expert Panel (17)	NIAID	2014
TRIP	~~11~~	Guidelines for the use of infant formulas to treat cows milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion (18)	/	2008
	~~12~~	Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants (19)	/	2007
	13	Richtlijn voor diagnostiek van koemelkallergie voor de eerste, tweede en derde lijn in Nederland (20)	NVK	2013
	14	Suspected cows milk protein allergy (4)	NICE/CKS	2015
	15	Confirmed cows milk protein allergy (4)	NICE/CKS	2015

BSACI = British Society for Allergy and Clinical Immunology, CKS = Clinical Knowledge Summaries, EAACI = European Academy of Allergy and Clinical Immunology, ESPGHAN = European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition, NIAID = National Institue of Allergy and Infectious Diseases, NVK = Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

Deze vijftien artikels werden onderworpen aan een eerste beoordeling. Om de gedachtegang in het selectieproces te volgen werden de artikels genummerd. De nummering is te vinden in de tweede kolom van tabel 1. Vooreerst werden de artikels ouder dan 2010 (nummers **1**, **11**, **12**) geëxcludeerd. Daarnaast is richtlijn nummer **2** inhoudelijk identiek aan richtlijn nummer **5**. Echter nummer **5** is de volledige richtlijn. Daarom werd artikel nummer **2** niet geselecteerd. Artikels nummer **3**, **4**, **5**, **9** en **10** specifiëren niet naar KMA, maar handelen over voedselallergie in het algemeen. Ze leverden dus bij nader inzien geen antwoord op de klinische vragen. De artikels met nummer **3**, **4**, **9** en **10** werden bijgevolg uitgesloten. De geselecteerde richtlijnen nummer **14** en **15** zijn hoofdzakelijk gebaseerd op de NICE-richtlijn (nummer **5**). Om deze artikels met een kritisch oog te kunnen waarderen werd ook de NICE-richtlijn meegenomen naar de volgende stap in de screeningsfase, ondanks de richtlijn handelt over voedselallergie in het algemeen. Artikel nummer **13** is de samenvatting van de richtlijn 'Diagnostiek van KMA bij Kinderen in Nederland'. (21) In de masterproef wordt verder gewerkt met de volledige richtlijn. Bijgevolg werden in totaal zeven richtlijnen (nummer **5**, **6**, **7**, **8**, **14**, **15** en de volledige richtlijn 'Diagnostiek van KMA bij Kinderen in Nederland' (21)) weerhouden.

2.1.3. Screening van de gevonden richtlijnen

Een doorgedreven beoordeling van de zeven geselecteerde relevante richtlijnen gebeurde aan de hand van de items 7,9 en 23 van het AGREE II-instrument. De beoordeling is terug te vinden in tabel 2.

Richtlijnen nummer **14** en **15** uit tabel 1 worden in het verdere verloop van deze paper als één richtlijn beschouwd gezien de informatie online te vinden was op de website https://cks.nice.org.uk/ en niet gepubliceerd is als twee verschillende artikels.

Tabel 2: Beoordeling van de zeven geselecteerde richtlijnen aan de hand van de AGREE II-score op items 7, 9 en 23.

Nr.	Richtlijn	AGREE II-score		
		Item 7	Item 9	Item 23
5	Food allergy in children and young people. Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings (13)	7	7	7
6	Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guideline (3)	1	1	5
7	BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy (14)	5	6	3
8	World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cows Milk Allergy (DRACMA) Guidelines (15)	6	7	4
13	Richtlijn Diagnostiek van KMA bij Kinderen in Nederland (21)	7	5	5
14 en 15	CKS: Cow's milk protein allergy in Children (4)	6	5	3

De ESPGHAN-richtlijn (3) werd uitgesloten gezien de slechte score op de drie items van de AGREE II. Daarnaast betrof het een 'medical position paper' zonder concrete aanbeveling, in tegenstelling tot de titel deed vermoeden. Tot slot werden dus vijf richtlijnen weerhouden.

2.1.4. Waardering van de geselecteerde richtlijnen

2.1.4.1. Evaluatie van de richtlijnen met AGREE II

De volledige beoordeling van elke richtlijn aan de hand van het AGREE II-instrument kan opgevraagd worden bij beide beoordeelaars. Hieronder volgt een overzicht van de totale score en het algemeen oordeel per evaluator met korte toelichting (zie tabel 3).

Tabel 3: Beoordeling per richtlijn aan de hand van het AGREE II-instrument.

Food allergy in children and young people. Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings (13)		
Domein	**Score Eileen**	**Score Paulien**
Onderwerp en doel	21/21	21/21
Betrokkenheid van de belanghebbenden	19/21	19/21
Methodologie	50/56	51/56
Helderheid en presentatie	20/21	20/21
Toepassing	23/28	24/28
Onafhankelijkheid van de opstellers	8/14	8/14
Algemene beoordeling	Sterk aanbevolen	Sterk aanbevolen
Commentaar	Hoge score op elk domein. Naast de richtlijn ook draaiboek (22) en vier appendices beschikbaar. Soms verlies van punten door algemene beschrijving van een stap in het draaiboek en niet specifiek voor de richtlijn zelf.	
BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy (14)		
Domein	**Score Eileen**	**Score Paulien**
Onderwerp en doel	14/21	14/21
Betrokkenheid van de belanghebbenden	15/21	15/21
Methodologie	35/56	32/56
Helderheid en presentatie	18/21	19/21
Toepassing	11/28	11/28
Onafhankelijkheid	9/14	9/14

van de opstellers		
Algemene beoordeling	Aanbevolen mits aanpassingen	Aanbevolen mits aanpassingen
Commentaar	Dankzij de extra 'manual' (23) scoort de richtlijn toch behoorlijk goed. Indien de details terug te vinden zouden zijn zoals beschreven in de manual, zou de richtlijn hoger scoren. Veel verlies aan punten door de afwezigheid van evidentietabellen.	
World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cows Milk Allergy (DRACMA) Guidelines (15)		
Domein	**Score Eileen**	**Score Paulien**
Onderwerp en doel	18/21	17/21
Betrokkenheid van de belanghebbenden	16/21	15/21
Methodologie	42/56	43/56
Helderheid en presentatie	18/21	19/21
Toepassing	14/28	13/28
Onafhankelijkheid van de opstellers	9/14	11/14
Algemene beoordeling	Sterk aanbevolen	Sterk aanbevolen
Commentaar	Enkel secties 9, 14, 18 van de richtlijn bevat aanbevelingen. De andere topics bevatten enkel randinformatie. De beoordeling aan de hand van AGREE II gebeurde daarom enkel op basis van de secties 9, 14 en 18. Er zijn enkel aanbevelingen geformuleerd omtrent diagnose en behandeling.	
Richtlijn voor diagnostiek van koemelkallergie voor de eerste, tweede en derde lijn in Nederland (21)		
Domein	**Score Eileen**	**Score Paulien**
Onderwerp en doel	18/21	19/21
Betrokkenheid van de belanghebbenden	19/19	19/19
Methodologie	38/56	40/56
Helderheid en presentatie	17/21	18/21
Toepassing	20/28	20/28
Onafhankelijkheid van de opstellers	10/14	12/14
Algemene beoordeling	Sterk aanbevolen	Sterk aanbevolen
Commentaar	De richtlijn scoort goed op de verschillende domeinen.	
CKS: Cow's milk protein allergy in Children (4)		
Domein	**Score Eileen**	**Score Paulien**
Onderwerp en doel	19/21	17/21
Betrokkenheid van de belanghebbenden	10/21	10/21
Methodologie	35/56	37/56
Helderheid en presentatie	20/21	18/21
Toepassing	9/28	10/28
Onafhankelijkheid van de opstellers	6/14	7/14
Algemene beoordeling	Aanbevolen mits aanpassingen	Aanbevolen mits aanpassingen
Commentaar	De uitgebreide 'CKS process manual' (24) beschrijft de stappen bij het opstellen van een richtlijn. De stappen die doorlopen werden zoals beschreven in de manual zijn echter niet terug te vinden specifiek voor de richtlijn zelf. Hierdoor scoort de richtlijn niet goed op het AGREE II-instrument ondanks de richtlijn afkomstig is van een organisatie met gekende hoge kwaliteit.	

De CKS over KMA (4) alsook de BSACI-richtlijn (14) scoorden het minst goed op de AGREE II-beoordeling. Toch werden beiden meegenomen in de verdere screeningsfase betreffende klinische vragen 1 en 4. Clinical knowledge summaries zijn evidence-based samenvattingen over een topic belangrijk in de eerstelijns gezondheidszorg. De samenvattingen zijn een onderdeel van de services die NICE online ter beschikking stelt. (25) Alle clinical summaries hebben logischerwijs het NICE-accredited-label. Dit is een kwaliteitslabel voor evidence-based richtlijnen. (26) De CKS over KMA bij kinderen is hoofdzakelijk gebaseerd op de geselecteerde NICE-richtlijn. Deze NICE-richtlijn scoorde heel hoog op het AGREE II-instrument. Door de NICE-richtlijn mee te nemen in het screeningsproces kunnen de volgende stappen voor de screening van de clinical summary over KMA gemakkelijker doorlopen worden. (4,13)

Ook de BSACI-richtlijn (14) heeft dit NICE-accredited label. Daarnaast bevat de richtlijn veel informatie en aanbevelingen als antwoord op klinische vragen 1 en 4. Bovendien dateert het artikel van 2014, dit is recenter dan de NICE-richtlijn (13). Het ontbreken van de evidentietabellen is een van de oorzaken waarom het artikel minder goed scoort op het domein 'methodologie' in de AGREE II-beoordeling. De evidentietabellen werden per mail opgevraagd. Jammer genoeg werd er geen respons verkregen.

De DRACMA-richtlijn (15) scoorde op elk domein van de AGREE II heel goed. Helaas biedt de richtlijn enkel aanbevelingen als antwoord op klinische vragen 2 en 3.

De richtlijn ontwikkeld door de Nederlandse vereniging voor kinderartsen (21) leek op basis van de AGREE II-score een goed artikel om mee te nemen in het verdere adaptatieproces. Echter tijdens de evaluatie van het artikel met AGREE II werd de inhoud grondig doorgenomen en kwamen een aantal argumenten aan het licht om de selectie in vraag te stellen. Enerzijds waren de meeste aanbevelingen (als antwoord op klinische vragen 2, 3 en 4) nog niet geautoriseerd door de richtlijnenadviescommissie van de jeugdgezondheidszorg. Met andere woorden, deze onderdelen van de NVK-richtlijn waren nog niet van kracht. Anderzijds hebben de auteurs de aanbevelingen hoofdzakelijk gebaseerd op drie richtlijnen, namelijk de DRACMA-richtlijn (15), de NICE-richtlijn (13) en de NIAID-richtlijn (17). De NVK-richtlijn kan bijgevolg beschouwd worden als een reeds geadapteerde richtlijn naar de Nederlandse gezondheidszorg. Als laatste bevat de richtlijn veel randinformatie en weinig concrete aanbevelingen als antwoord op klinische vragen 1 en 4. Samengevat zou de richtlijn weinig meerwaarde bieden in het verdere adaptatieproces. Ter volledigheid werden de stappen 4.2 tot en met 5 in de matrix voor klinische vragen 1 en 4 toch aangevuld met de NVK-richtlijn. Dit bevestigde echter het vermoeden dat de aanbevelingen niet meegenomen zouden worden bij de adaptatie van de oorspronkelijke Duodecim-richtlijn. Daarom worden de aanbevelingen van de NVK-richtlijn hieronder niet weergegeven. De volledige matrix is wel op te vragen bij de auteur.

Kortom, aangaande de klinische vragen 1 en 4, zullen de aanbevelingen uit de CKS over KMA (4), de NICE-richtlijn (13) (als aanvulling op de CKS) en de BSACI-richtlijn (14) in detail bestudeerd worden in de volgende stappen. Collega Eileen Van de Putte, die klinische vragen 2 en 3 behandelt, zal verder werken met de CKS over KMA (4), de NICE-richtlijn (13) en de DRACMA-richtlijn (15).

2.1.4.2. Inventarisatie van de inhoud van de aanbevelingen

Hieronder wordt een overzicht gegeven van de concrete aanbevelingen per richtlijn op respectievelijk klinische vraag 1 en 4. Nuttige randinformatie werd in een ander tabblad in de matrix bij gehouden.

Klinische vraag 1: Bij welke symptomen en klinische tekens moet gedacht worden aan KMA bij kinderen?

Duodecim (6)
• Symptoms can be classified according to the time of appearance. – Immediate symptoms that appear within minutes or, at the latest, within 1–2 hours after ingestion of cow's milk (urticaria, erythema of the skin, vomiting, more rarely respiratory or general symptoms and anaphylaxis). – Symptoms appearing within hours or days after exposure: worsening atopic eczema (most often manifested as skin flare-ups or urticaria) and gastrointestinal symptoms (vomiting, diarrhoea). Excessive crying, colicky pains and restlessness have also been linked with milk allergy. Such symptoms are common in infants but are rarely caused by milk allergy; if the symptoms are intensive, the role of possible allergy should be investigated. In case of milk allergy, the symptoms are rapidly relieved during an elimination diet. • Often the child has a combination of several symptoms.

CKS (4)

- Suspect cows' milk protein allergy in children:
  - Who have one or more of the signs and symptoms listed in Table 1, paying particular attention to children with persistent symptoms that involve different organ systems.
  - Whose symptoms do not respond adequately to treatment for atopic eczema, gastro-oesophageal reflux disease, and/or chronic gastrointestinal symptoms (including chronic constipation).
- If cows' milk protein allergy is suspected in a child, take an allergy-focused clinical history tailored to the presenting symptoms and the age of the child.
- Assess the presenting symptoms and other symptoms that may be associated with food allergy.
- Based on the findings of the allergy-focused clinical history, physically examine the child.

NICE (13)

- Consider the possibility of food allergy in children and young people
  - who have one or more of the signs and symptoms in table 1, below. Pay particular attention to persistent symptoms that involve different organ systems.
  - whose symptoms do not respond adequately to treatment for atopic eczema, gastro-oesophageal reflux disease, chronic gastrointestinal symptoms, including chronic constipation.
- If food allergy is suspected (by a healthcare professional or the parent, carer, child or young person), a healthcare professional with the appropriate competencies (either a GP or other healthcare professional) should take an allergy-focused clinical history tailored to the presenting symptoms and age of the child or young person.
- Based on the findings of the allergy-focused clinical history, physically examine the child or young person.

BSACI (14)

- The clinical diagnosis in IgE-mediated disease is made by a combination of typically presenting symptoms, for example urticaria and/or angiooedema with vomiting and/or wheeze, soon after ingestion of cow's milk and evidence of sensitization (presence of specific IgE). The spectrum of clinical severity ranges from skin symptoms only to lifethreatening anaphylaxis. Clinical assessment should include a severity evaluation to ensure affected individuals are managed at the appropriate level. (B) **(*)**
- The clinical diagnosis of non-IgE-mediated disease is suspected by the development of delayed gastrointestinal or cutaneous symptoms that improve or resolve with exclusion and reappear with reintroduction of cow's milk. As with IgE-mediated disease non-IgE-mediated disease varies widely in clinical presentation from eczema exacerbations to lifethreatening shock from gastrointestinal fluid loss secondary to inflammation [food protein-induced enterocolitis syndrome (FPIES)]. (B) **(*)**
- Gastrointestinal symptoms of non-IgE-mediated cow's milk allergy are variable and affect the entire gastrointestinal tract. There are some well-recognized more easily identifiable conditions (e.g. eosinophilic proctitis), but symptoms are more commonly nonspecific. Cow's milk allergy should be considered in these circumstances where symptoms fail to respond to standard therapy or where other features of allergy are present. (B)
- Lactose intolerance can be confused with non-IgEmediated cow's milk allergy as symptoms overlap. The terms are thus frequently mistakenly used interchangeably. Lactose intolerance should be considered where patients present only with typical gastrointestinal symptoms. (B)

Zowel in de oorspronkelijke Duodecim-richtlijn (6) als in de CKS over KMA (4) en de NICE-richtlijn (13) wordt het niveau van de onderliggende evidentie per kernboodschap niet weergegeven. Ook de graad van de aanbeveling is niet terug te vinden. De aanbevelingen in de BSACI-richtlijn (14) hebben daarentegen een graad B. Er wordt gerefereerd naar het artikel van Powell et al. voor de uitleg over de

gebruikte methode om de aanbevelingen te graderen. Hieronder zijn de tabellen (met de graad van aanbeveling en het niveau van evidentie) uit het artikel weergegeven (figuur 1 en figuur 2). (27) Deze methode verschilt van de gebruikte GRADE-methode in het adaptatieproces.

Figuur 1: Samenvattende tabel over de betekenis van de graad van aanbeveling. De tabel is overgenomen uit het artikel van Powell et al. (27)

Grade of recommendation	Type of evidence
A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; *or* A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results
B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; *or* Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; *or* Extrapolated evidence from studies rated as 2++
D	Evidence level 3 or 4; *or* Extrapolated evidence from studies rated as 2+
E	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

Figuur 2: Samenvattende tabel over de betekenis van het niveau van evidentie. De tabel is overgenomen uit het artikel van Powell et al. (27)

Level of evidence	Definition
1++	High-quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias
1−	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias
2++	High-quality systematic reviews of case control or cohort or studies High-quality case control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal
2+	Well-conducted case control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal
2−	Case control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal
3	Non-analytic studies, e.g. case reports, case series
4	Expert opinion

Klinische vraag 4: Hoe gebeurt de follow-up van kinderen met KMA (behandeld met X)?

Duodecim (6)

- Follow-up is carried out in primary care, except for children with severe symptoms who are followed up by a specialist.
- Rechallenges are arranged at intervals of 6 months to 1 year up to the age of 4 years, then every 1 to 2 years.
- If the symptoms have been severe, the challenge is carried out under supervision. Otherwise, the trials are carried out at home, starting with small amounts
- Growth is monitored using a growth chart. Sufficient and well-balanced nutrition is secured**.**

CKS (4)

- Children with immunoglobulin E (IgE)-mediated cows' milk protein allergy are usually managed in secondary care.
- Provided referral is not indicated, children with non-IgE-mediated cows' milk protein allergy can be managed in primary care with input from a paediatric dietician.
- Nutritional counselling and regular monitoring of growth.

- Re-evaluation of the child to assess tolerance to cow's milk protein.
  - The child should be evaluated every 6 to 12 months to assess whether they have developed a tolerance to cows' milk protein.
  - This can be done at home provided there are no indications for referral to secondary care, for example one or more acute systemic reactions.
  - This involves reintroducing cows' milk into the diet and monitoring for the return of symptoms. The parents or carers should be advised to start the reintroduction with baked milk products (such as muffins, cakes, and malted milk biscuits) as they are less allergenic.
  - If symptoms return, the elimination diet should be continued and the child should be re-evaluated after a further 6 to 12 months.
  - Once tolerance is established, greater exposure of less processed milk should be gradually encouraged, as advised in the 'Milk Ladder'.

NICE (13)

Geen aanbevelingen

BSACI (14)

- Cow's milk allergy will resolve in the majority of children. Individuals should be reassessed at 6–12 monthly intervals from 12 months of age to assess for suitability of reintroduction. (B)
- The reintroduction of cow's milk may be graded according to the 'milk ladder' with less allergenic forms offered initially. More allergenic forms are then eaten sequentially as tolerated. Reintroduction can be performed at home or may need to be supervised in hospital. (D)

Ook de kernboodschappen als antwoord op klinische vraag 4 van de oorspronkelijke Duodecim-richtlijn (6), de CKS over KMA (4) en de NICE-richtlijn (13) hebben geen graad van aanbeveling, noch een niveau van evidentie. De twee aanbevelingen in de BSACI-richtlijn (14) hebben daarentegen respectievelijk graad B en D. Opnieuw wordt verwezen naar figuur 1 en figuur 2 voor de achterliggende betekenis.

2.1.4.3. Waardering van de aanbevelingen op samenhang

In deze stap werd voor de Duodecim-richtlijn en de geselecteerde richtlijnen elke aanbeveling beoordeeld op samenhang. Eerst werd de zoekstrategie nagekeken, daarna de samenhang tussen de gevonden evidentie en de interpretatie door de auteurs en als laatste de samenhang tussen de samengevatte evidentie en de uiteindelijke formulering van de aanbeveling.

Duodecim-richtlijn (6)

De zoekstrategie is niet terug te vinden in de richtlijn. Een evaluatie van de samenhang tussen de opgestelde aanbevelingen en de achterliggende literatuur was niet mogelijk. Enerzijds wordt er in de richtlijn slechts sporadisch verwezen naar het gebruikte artikel. De referentielijst is bijgevolg vermoedelijk onvolledig. Anderzijds zijn er geen evidentietabellen beschikbaar en is er geen beschrijving van hoe de aanbevelingen tot stand zijn gekomen.

CKS over KMA (4)

De zoekstrategie is niet beschikbaar, maar de referentielijst lijkt volledig. Afgaande op de titels, zouden de gerefereerde artikels vermoedelijk een antwoord geven op de klinische vragen. In de lijst komen de NICE-richtlijn (13), de ESPGHAN-richtlijn (3) en de BSACI-richtlijn (14) terug. Dit bevestigt het

vermoeden gezien deze artikels ook gevonden werden tijdens de zoektocht naar relevante literatuur als antwoord op de klinische vragen.

Voor de aanbevelingen omtrent de symptomen en klinische tekens van KMA is er samenhang tussen de gevonden evidentie en de interpretatie ervan. Dit wordt duidelijk beschreven per aanbeveling in het onderdeel 'basis for recommendation'. De gevonden evidentie is voornamelijk afkomstig uit de NICE-richtlijn (13), alsook gebaseerd op de consensus guideline van Vandenplas et al. (19) De verwoording van de aanbevelingen in de 'clinical summary' komt quasi exact overeen met het woordgebruik uit de bronrichtlijnen. Bijgevolg is de formulering van de kernboodschappen in overeenstemming met de interpretatie van de evidentie. De kernboodschappen kregen geen graad van aanbeveling.

Voor de kernboodschappen omtrent de follow-up van kinderen met KMA is de samenhang tussen de gevonden evidentie en de geformuleerde kernboodschappen niet eenduidig. Hieronder volgt een beknopt overzicht van de verschillende aanbevelingen en de samenhang met gevonden evidentie. Wanneer er geen consistentie is, wordt een korte toelichting gegeven. Bij consistentie wordt verwezen naar de matrix die opgevraagd kan worden.

- *"Children with immunoglobulin E (IgE)-mediated cows' milk protein allergy are usually managed in secondary care."* (4)
  De bronrichtlijnen zijn terug te vinden in het onderdeel 'basis for recommendation'. De gevonden evidentie en interpretatie is goed beschreven. De aanbeveling is hoofdzakelijk gebaseerd op de NICE-richtlijn. Hierin staat beschreven dat de diagnostische testen bij het vermoeden van IgE-gemedieerde KMA enkel uitgevoerd mogen worden door zorgverleners met voldoende kennis van zaken. (13) Prodigy erkent dat de expertise hieromtrent niet beschikbaar is in de eerstelijns gezondheidszorg. Vandaaruit wordt de conclusie getrokken dat de diagnose en bijgevolg ook het verdere beleid de taak is van zorgverleners in de tweede lijn. Als aanvulling wordt gerefereerd naar twee artikels waarin staat dat kinderen met bevestigde IgE-gemedieerde KMA een grotere kans hebben op een anafylactische reactie. Prodigy concludeert dat het ook om die reden veiliger is om kinderen met IgE-gemedieerde KMA op te volgen in de tweedelijns gezondheidszorg. De redenering van Prodigy is dus goed beschreven, maar de aanbeveling is eigenlijk tot stand gekomen op basis van expertopinie.
- *"Provided referral is not indicated, children with non-IgE-mediated cows' milk protein allergy can be managed in primary care with input from a paediatric dietician. Management includes: Implementing a strict cows' milk elimination diet for at least 6 months or until the child is 9–12 months old."* (4)
  Deze aanbeveling is gebaseerd op expertopinies uit verschillende review artikels. De bronrichtlijnen worden vermeld. Verder is er een correcte vertaling van de gevonden evidentie naar de uiteindelijke aanbeveling. De toelichting over de duur van het eliminatiedieet is terug te vinden onder het stukje 'Re-evaluation to assess tolerance to cow's milk protein'.
- *"Re-evaluation of the child to assess tolerance to cow's milk protein." (met bijhorende aanbevelingen)* (4)
  Er is geen aparte toelichting voor elke specifieke aanbeveling. Het advies om een koemelkvrij dieet te hanteren voor ten minste 6 maanden of tot het kind 9-12 maanden oud is, wordt verduidelijkt. Referenties zijn vermeld, maar de uiteindelijke aanbeveling is gebaseerd op expertopinie gezien er geen consensus is. Daarnaast wordt gerefereerd naar de BSCAI-richtlijn (14) omtrent het advies te starten met gebakken melkproducten bij de herintroductie van koemelk. Hoe de andere aanbevelingen tot stand gekomen zijn, is onduidelijk.

NICE-richtlijn (13)

Zoals eerder vermeld, wordt deze richtlijn meegenomen in de screeningsfase omdat de CKS over KMA (4) hier hoofdzakelijk op gebaseerd is. De richtlijn handelt over allergie in het algemeen en geeft geen expliciete adviezen omtrent KMA. De waardering van de aanbevelingen op samenhang heeft enkel betrekking op klinische vraag 1. Er worden namelijk geen kenboodschappen geformuleerd omtrent de follow-up van kinderen met allergie, vermoedelijk omdat dit afhankelijk is van het type allergie.

De klinische vraag *("What elements should allergy focused clinical history taking, physical examination and patient/parent food diaries include in order to effectively diagnose and assess food allergy (IgE, non-IgE-mediated or mixed) in children?"*) met bijhorende zoekstrategie is in detail gedocumenteerd in appendix 1. Ook de evidentietabellen zijn er beschikbaar. In appendix 2 zijn de geëxcludeerde studies terug te vinden per klinische vraag, alsook de reden van exclusie wordt weergegeven. De zoekstrategie is consistent met de opgestelde klinische vraag uit de NICE-richtlijn.

Per klinische vraag wordt in het onderdeel 'evidence review' een samenvatting gegeven van de gevonden literatuur. De evidentietabellen met geselecteerde studies zijn terug te vinden in appendix 1. De interpretatie van de gevonden evidentie is op die manier gemakkelijk terug te vinden en lijkt correct.

Hoe de gevonden evidentie vertaald werd in concrete adviezen is in de paragraaf 'evidence to recommendation' beschreven. Hierin staat duidelijk vermeld dat de gevonden evidentie beperkt is en bijgevolg de meeste aanbevelingen op basis van consensus binnen de 'Guideline Development Group' (GDG) tot stand gekomen zijn. Hoe consensus bereikt wordt, is beschreven op de website van NICE alsook in het handboek 'Developing NICE guidelines: the manual'. (22)

BSACI-richtlijn (14)

In het onderdeel 'introduction' is de zoekstrategie weergegeven. Omdat de richtlijn adviezen wil geven omtrent elk aspect van KMA bij kinderen is de zoekstrategie zeer uitgebreid. De search is bijgevolg consistent met de klinische vragen.

De richtlijn bevat geen evidentietabellen, noch aparte alinea's waarin beschreven staat hoe de geselecteerde evidentie geïnterpreteerd en samengevat wordt. Nochtans staat in de inleiding vermeld dat evidentie werd bijgehouden in evidentietabellen. Ook het gebruik van dergelijk systeem wordt aangemoedigd in de 'British Society for Allergy and Clinical Immunology Guideline Production Manual' (23). Appendix 7 toont een voorbeeld van een evidentietabel. Vermoedelijk werd de geselecteerde literatuur dus wel degelijk nauwkeurig bijgehouden. In juni 2017 werden de evidentietabellen per e-mail opgevraagd. De e-mails werden verstuurd naar dokter Andrew Clarck en dokter Maryam Shayeghi. Jammer genoeg bleven deze onbeantwoord.

Naast de specifieke aanbevelingen bevat de richtlijn veel narratieve tekst met referentienummers. Een samenvatting van de gevonden evidentie per artikel, evenals de interpretatie ervan ontbreken echter. Bovendien komen de letters, afkomstig van de methode van gradering, doorheen de tekst soms niet overeen met de letters in de 'executive summary'. Dit geldt voor de aanbevelingen, aangeduid met een asteriks **(*)** in het overzicht van de kernaanbevelingen voor de BSACI-richtlijn op pagina 15. Daarnaast is het onduidelijk hoe de aanbeveling *"Cow's milk allergy will resolve in the majority of children. Individuals should be reassessed at 6-12 monthly intervals from 12 months of age to assess for suitability of reintroduction."* tot stand gekomen is. Samengevat vertoont de richtlijn grote hiaten wat betreft de samenhang tussen de gevonden evidentie en de uiteindelijke kernboodschappen. Vermoedelijk is dit het gevolg van het ontbreken van gedetailleerde informatie zoals de evidentietabellen.

2.1.4.4. Waardering van de aanbevelingen op courantheid

Om na te gaan of de informatie in de geselecteerde richtlijnen nog up-to-date is, werd een systematische zoektocht verricht naar de meest recente literatuur. De NICE-richtlijn (13) had de minst recente publicatiedatum. De richtlijn dateert namelijk van 2011. Er werd daarom gezocht naar relevante artikels verschenen na 2011.

Per klinische vraag werden eerst PICO's opgesteld om daarna MeSH-termen te destilleren en zo tot een correcte zoekstrategie te komen. Hieronder worden de PICO's, zoekstrategieën en bekomen resultaten voor de desbetreffende klinische vragen samengevat.

Klinische vraag 1: Bij welke symptomen en klinische tekens moet gedacht worden aan KMA bij kinderen?

- PICO 1:
  - **P:** kinderen met algemeen ongemak, huidletsels, gastro-intestinale symptomen en/of respiratoire symptomen
  - **I:** aanwezigheid van anamnestische kenmerken (symptomen en risicofactoren)
  - **C:** afwezigheid van anamnestische kenmerken (symptomen en risicofactoren)
  - **O**: vermoeden KMA
- PICO 2:
  - **P:** kinderen met algemeen ongemak, huidletsels, gastro-intestinale symptomen en/of respiratoire symptomen
  - **I:** aanwezigheid van tekens in het klinisch onderzoek
  - **C:** afwezigheid van tekens in het klinisch onderzoek of aanwezigheid van andere tekens in het klinisch onderzoek
  - **O:** vermoeden van KMA

Er werden drie zoekacties uitgevoerd.

- De eerste zoekactie, "Milk Hypersensitivity"[Mesh] AND ("Signs and Symptoms"[Mesh] OR "Signs and Symptoms, Respiratory"[Mesh] OR "Signs and Symptoms, Digestive"[Mesh] OR "Neurologic Manifestations"[Mesh] OR ("skin"[MeSH Terms] OR "skin"[All Fields])) AND (("2011/03/01"[PDAT] : "2017/06/27"[PDAT]) AND (Dutch[lang] OR English[lang]), leverde 179 hits op, waarvan er 6 werden geselecteerd.
- De tweede zoekactie, "Milk Hypersensitivity"[Mesh] AND "Lactose Intolerance"[Mesh] AND (("2011/03/01"[PDAT] : "2017/06/23"[PDAT]) AND (Dutch[lang] OR English[lang]), leverde 15 hits op, waarvan er 1 werd geselecteerd.
- De derde zoekactie, "Milk Hypersensitivity"[Mesh] AND "Anaphylaxis"[Mesh] AND (("2011/03/01"[PDAT] : "2017/06/27"[PDAT]) AND (Dutch[lang] OR English[lang])) leverde 43 hits op, waarvan er geen enkel werd geselecteerd.

In totaal werden zeven relevante artikels weerhouden.

1. Vandenplas Y, Alarcon P, Alliet P, De Greef E, De Ronne N, Hoffman I, et al. Algorithms for managing infant constipation, colic, regurgitation and cow's milk allergy in formula-fed infants. Acta Paediatr Int J Paediatr. 2015;104(5):449–57. (28)
2. Vandenplas Y, Gutierrez-Castrellon P, Velasco-Benitez C, Palacios J, Jaen D, Ribeiro H, et al. Practical algorithms for managing common gastrointestinal symptoms in infants. Nutrition [Internet]. 2013;29(1):184–94.(29)
3. Mousan G, Kamat D. Cow's Milk Protein Allergy. Clin Pediatr (Phila). 2016;55(11):1054–63.(30)

4. Lifschitz C, Szajewska H. Cow's milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner. Eur J Pediatr. 2015;174(2):141–50. (31)
5. Martorell-aragonés A, Echeverría-zudaire L, Alonso-lebrero E. Allergologia et immunopathologia Position document : IgE-mediated cow ' s milk allergy L . Valdesoiro-Navarrete , Food allergy committee of SEICAP (Spanish Society of Pediatric. 2015;43(5). (32)
6. Vandenplas Y, Dupont C, Eigenmann P, Host A, Kuitunen M, Ribes-Koninckx C, et al. A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children. Acta Paediatr Int J Paediatr. 2015;104(4):334–9. (33)
7. Laura Merras-Salmio, Anna S. Pelkonen, Kolho K-L, Mikael Kuitunen, and Ma¨kela. MJ. Cow's milk-associated gastrointestinal symptoms evaluated using the double-blind, placebo-controlled food challenge. (34)

Enkel het artikel van Vandenplas et al. gaf nieuwe informatie omtrent symptomen en tekens bij kinderen met KMA. (33) In alle andere artikels kwam er geen nieuwe of andere informatie aan bod in vergelijking met de geselecteerde richtlijnen. (28–32,34)

In het artikel van Vandenplas et al. wordt de 'Cow's Milk-related Symptom Score (CoMiSS) awareness tool', voorgesteld om zorgverleners in de eerste lijn bewuster te maken van symptomen die gerelateerd kunnen zijn aan KMA. De tool werd beoordeeld door clinici met expertise in managing van kinderen met gastro-intestinale en/of atopische ziekten tijdens een workshop in Brussel in september 2014. De CoMiSS wordt in het artikel voorgesteld als een handige tool voor koemelk gerelateerde symptomen De bruikbaarheid moet echter nog getest worden in een prospectieve gerandomiseerde studie. (33) Daarom werd de tool nog niet meegenomen in de adaptatie van de Duodecim-richtlijn.

Klinische vraag 4: Hoe gebeurt de follow-up van kinderen met KMA (behandeld met X)?

P: kinderen met vastgestelde KMA waarvoor behandeling
I: herintroductie van koemelk
C: geen herintroductie van koemelk
O: aanpassen beleid

De zoekactie, "Milk Hypersensitivity"[Mesh] AND (rechallenge OR follow-up OR elimination diet OR milk reintroduction), werd uitgevoerd. Er werd gezocht tussen 1 maart 2011 en 27 juni 2017. Enkel Nederlandstalige en Engelse artikels werden meegenomen. Dit leverde 93 hits op, waarvan er drie werden geselecteerd.

1. Kansu A, Yüce A, Dalgıç B, Şekerel BE, Çullu-Çokuğraş F, Çokuğraş H. Consensus statement on diagnosis, treatment and follow-up of cow's milk protein allergy among infants and children in Turkey. Turk J Pediatr. 2016;58:1–11. (35)
2. Dupont C. How to reintroduce cow's milk? Pediatr Allergy Immunol. 2013;24(7):627–32. (36)
3. Nicolaou N, Tsabouri S, Priftis KN. Reintroduction of Cow 's Milk in Milk-Allergic Children. Endocrine, Metab Immune Disord - Drug Targets. 2014;14(1):54–62. (37)

In geen enkel artikel komt er nieuwe informatie aan bod of worden andere adviezen gegeven omtrent de follow-up van kinderen met KMA.

2.1.4.5. Waardering van de aanbevelingen op toepasbaarheid

Duodecim-richtlijn (6)

De toepasbaarheid van de oorspronkelijke Duodecim-richtlijn in de Belgische zorgcontext is goed. Het is vanzelfsprekend dat de doelgroep en de patiëntenpopulatie overeen komen. De beoordeling of de richtlijn tegemoet komt aan de verwachtingen en voorkeuren van de patiënt is eigenlijk niet van

toepassing. De informatie die wordt aangereikt is toepasbaar in de Belgische praktijk. Al is er wel een kleine bedenking te maken bij het advies om de nood van het eliminatiedieet regelmatig te laten controleren bij de 'child health clinic'. Het doel van een 'child health clinic' is om kinderen op te volgen wat betreft hun mentale en fysieke gezondheidstoestand, hun sociale context, alsook ondersteuning te bieden aan hun ouders. Daarnaast voorzien zij in het toedienen van de vaccinaties. (38) De term 'child health clinic' wordt niet gebruikt in België. De omschrijving ervan doet echter wel denken aan Kind en Gezin. Verder zijn er geen culturele conflicten die de implementatie van de aanbevelingen bemoeilijken.

CKS over KMA (4)

De beoogde gebruikers van de richtlijn zijn zorgverleners in de eerstelijnsgezondheidszorg. De patiëntengroep waarover de richtlijn adviezen geeft, zijn kinderen jonger dan 5 jaar. Ook de nieuwe Duodecim-richtlijn richt zich tot deze doel- en patiëntengroep. Opnieuw is de beoordeling of de richtlijn tegemoet komt aan de verwachtingen en voorkeuren van de patiënt niet van toepassing. De aanbevelingen zijn toepasbaar in de Belgische praktijk. De kernboodschappen over de evaluatie van tolerantie voor koemelk zijn wel cultureel gekleurd. Er wordt aanbevolen om bij de herintroductie van koemelk te starten met gebakken melkproducten zoals muffins, cakes, en 'malted milk biscuits'. Daarnaast wordt de melkladder toegelicht als houvast om stapsgewijs steeds minder bewerkte melkproducten toe te dienen. De voorbeelden die hierin gegeven worden zijn onder andere 'garibaldi biscuits', 'mini muffins/cup cakes', 'scotch pancake' en 'shepherds pie'. Het spreekt voor zich dat Belgische ouders met dergelijke voorbeelden niet veel kunnen aanvangen gezien dit niet de Belgische eetgewoonten zijn. De basis van de kernboodschappen is bruikbaar, dit in tegenstelling tot de randinformatie.

NICE-richtlijn (13)

De richtlijn is bedoeld voor zorgverleners in de eerstelijnsgezondheidszorg en gemeenschapsorganisaties. De patiëntengroep die aan bod komt in de richtlijn zijn kinderen en jongvolwassenen jonger dan 19 jaar die zich presenteren met een vermoeden van voedselallergie en symptomen zoals atopisch eczeem, anafylaxie, urticaria, rhinitis, conjunctivitis, astma, gastro-intestinale symptomen en het oraal allergisch syndroom bij het eten van bepaalde voedingsmiddelen. Dit is niet de patiëntengroep waar de nieuwe Duodecim-richtlijn op doelt, gezien er een specifieke Duodecim-richtlijn over voedselallergie voor handen is. Ook hier is de beoordeling of de richtlijn tegemoet komt aan de verwachtingen en voorkeuren van de patiënt niet van toepassing. In principe zijn de adviezen als antwoord op klinische vraag 1 toepasbaar in de Belgische praktijk. Verder zijn er geen culturele conflicten die de implementatie van de richtlijn bemoeilijken.

BSACI-richtlijn (14)

De doelgroep van de BSACI-richtlijn omvat specialisten betrokken in de diagnostiek en het beleid van individuen met KMA. In tegenstelling tot de andere geselecteerde richtlijnen is deze richtlijn niet in eerste instantie bedoeld voor huisartsen, maar voor specialisten. Dit is van minder belang voor klinische vraag 1 waarbij een antwoord wordt gezocht op de vraag wanneer gedacht moet worden aan KMA. De adviezen hierover zijn hetzelfde voor huisartsen als voor specialisten. Voor klinische vraag 4 heeft dit wel implicaties. Het profiel van kinderen met KMA die behandeld en opgevolgd worden door de specialist of door de huisarts is verschillend. In de CKS over KMA wordt een onderscheid gemaakt welke kinderen de huisarts kan begeleiden en welke doorgestuurd dienen te worden naar de tweede lijn. (4) De BSACI-richtlijn doet dit niet. De adviezen omtrent de follow-up van kinderen met KMA zijn vanuit het standpunt van de specialist. Dit komt tot uiting in het advies over de plaats voor herintroductie.

Dit kan thuis gebeuren of in het ziekenhuis. In de richtlijn staat een overzicht wanneer dit niet thuis kan gebeuren. Uit de opsommingen blijkt dat er geen onderscheid wordt gemaakt tussen IgE-gemedieerde en niet-IgE-gemedieerde KMA. Waarschijnlijk omdat specialisten in aanraking komen met beide vormen van KMA. De tabel met opsommingen kan dus niet zomaar geëxtrapoleerd worden naar de huisartsenpraktijk. Ook hier is de beoordeling of de richtlijn tegemoet komt aan de verwachtingen en voorkeuren van de patiënt niet aan de orde. De richtlijn is verder wel toepasbaar in de Belgische praktijk. Opnieuw komt de melkladder aan bod in de aanbeveling over de herintroductie van koemelk. Dit cultureel gekleurde advies is eerder al besproken.

2.1.5. Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie

De besluiten omtrent de selectie van de aanbevelingen voor verdere adaptatie, zijn zoals eerder reeds vermeld, hoofdzakelijk gebaseerd op de CKS over KMA (4), de bijhorende NICE-richtlijn (13) en de BSACI-richtlijn (14). De gevonden artikels tijdens de systematische zoektocht naar recente literatuur ondersteunen de conclusies gezien er geen tegenstrijdige of bijkomende adviezen gegeven worden betreffende de klinische vragen 1 en 4.

Het doorlopen van de voorgaande stappen leidde tot de conclusie dat de opbouw van de richtlijn dient aangepast te worden. De oorspronkelijke Duodecim-richtlijn maakt namelijk geen onderscheid tussen IgE-gemedieerde en niet-IgE-gemedieerde KMA. (6) Dit is nochtans een essentieel element in het beleid van kinderen met KMA. Bijgevolg worden de meeste aanbevelingen geadapteerd.

Klinische vraag 1: Bij welke symptomen en klinische tekens moet gedacht worden aan KMA bij kinderen?

De oorspronkelijke Duodecim-richtlijn maakt een onderscheid in symptomen op basis van tijdsinterval. De richtlijn spreekt over acute symptomen en symptomen die pas optreden na een aantal uren of dagen. De termen IgE-gemedieerde en niet-IgE-gemedieerde KMA komen niet aan bod. (6) Zowel de CKS over KMA en de BSACI-richtlijn adviseren om zelfs bij het vermoeden van KMA hier al een onderscheid in te maken, dit heeft namelijk implicaties op de verdere diagnostiek naar KMA (zie klinische vraag 2). (4,14)

Op basis van het onderscheid in acute of uitgestelde symptomen somt de Duodecim-richtlijn enkele voorbeelden van symptomen op die zich kunnen manifesteren. (6) Deze informatie is strikt genomen correct. (6) Echter in de geselecteerde richtlijnen staan veel symptomen die niet in de aanbeveling van de Duodecim-richtlijn terug te vinden zijn. (4,13,14) Een uitgebreider overzicht van de symptomen die kunnen voorkomen bij kinderen met KMA kan de huisarts ondersteunen in zijn diagnostisch denken.

De laatste aanbeveling van de Duodecim-richtlijn bij de eerste klinische vraag zegt dat een kind met KMA vaak een combinatie heeft van meerdere symptomen. (6) Ook deze informatie is in overeenstemming met de gevonden literatuur. (4,14) Er wordt echter in de CKS over KMA en de BSACI-richtlijn een gedetailleerdere opsomming gegeven wanneer de huisarts effectief aan KMA dient te denken. Daarom werd beslist om ook deze vage aanbeveling te adapteren naar een meer specifiek advies.

Klinische vraag 4: Hoe gebeurt de follow-up van kinderen met KMA (behandeld met X)?

Volgens de geselecteerde richtlijnen is ook de follow-up van kinderen met KMA verschillend naar gelang het type van de KMA. (4,13,14) Opnieuw maakt de Duodecim-richtlijn hier geen onderscheid in. (6) Omdat de CKS over KMA het advies geeft om kinderen met IgE-gemedieerde KMA te laten opvolgen in de tweede lijn, zullen in de nieuwe richtlijn enkel aanbevelingen geformuleerd worden over de follow-up van kinderen met niet-IgE-gemedieerde KMA. (4)

De aanbevelingen in de Duodecim-richtlijn over de herintroductie-intervallen van koemelk en de groeimonitoring worden niet geadapteerd. (6) De CKS over KMA adviseert een herevaluatie van kinderen met KMA om de 6 tot 12 maanden om te bepalen of er tolerantie is voor koemelk. (4) De BSACI-richtlijn stelt hetzelfde interval voor en dit vanaf de leeftijd van 1 jaar. (14) In het artikel van Kansu et al. wordt vermeld dat er geen evidentie is inzake het optimaal interval voor herevaluatie. Leeftijd, ernst van de symptomen en IgE zijn factoren die de duur van eliminatiedieet kunnen helpen bepalen. Deze informatie is gebaseerd op de ESPGHAN-richtlijn. (3,35) Er kan geconcludeerd worden dat de aanbeveling in de Duodecim-richtlijn niet verkeerd is. In de literatuur zullen vermoedelijk verschillende herevaluatie-intervallen voorgesteld worden. Er is echter geen consensus. Het is onduidelijk op welke literatuur de aanbeveling over de herintroductie na de leeftijd van 4 jaar in de Duodecim-richtlijn gebaseerd is. De Duodecim-richtlijn raadt aan om de groei van kinderen met KMA goed op te volgen. (6) Ook de CKS over KMA geeft deze aanbeveling.(4) Een adaptatie van dit advies is bijgevolg niet nodig.

De laatste aanbeveling van de Duodecim-richtlijn om de noodzaak van het eliminatiedieet regelmatig te laten controleren in de ‘child health clinic’ wordt ook geadapteerd. (6) Enerzijds omdat de term ‘child health clinic’ in België niet wordt gebruikt. Anderzijds omdat het controleren van het eliminatiedieet afhankelijk is van het type KMA.

2.1.6. Nazicht door leescommissie

In naam van de leescommissie bestudeerde Dokter Robert Vander Stichele de resultaten van de voorgaande stappen. Op elk van de onderdelen werd positieve feedback verkregen. Het algemeen advies luidde majeure adaptatie van de Duodecim-richtlijn.

2.2. De adaptatiefase

Op basis van de literaire zoektocht werd een eerste versie van de nieuwe richtlijn opgemaakt. Vooraleer de nieuwe aanbevelingen toegelicht worden, zijn er twee opmerkingen van belang. Ten eerste diende de structuur van de Duodecim-richtlijn aangepast te worden omwille van de opsplitsing in IgE-gemedieerde en niet-IgE-gemedieerde KMA. Daarnaast was het onderscheid tussen de concrete aanbevelingen en bijkomende randinformatie niet eenduidig. Hierdoor kon de opbouw en de stijl van de oorspronkelijke Duodecim-richtlijn niet behouden worden en werden volledig nieuwe aanbevelingen opgesteld. Ten tweede werd geopteerd om ook de randinformatie in de Duodecim-richtlijn te herwerken. Zoals hierboven reeds vermeld, vloeien in de oorspronkelijke Duodecim-richtlijn kernboodschappen en informatieve tekst in elkaar over. (6) In de nieuwe richtlijn zal een duidelijk onderscheid gemaakt worden tussen beide. Toelichtingen tot de kernboodschappen, die geen concrete adviezen omvatten en waarvoor geen wetenschappelijk bewijs noch consensus is, werden beschouwd als randinformatie.

Klinische vraag 1: Bij welke symptomen en klinische tekens moet gedacht worden aan KMA bij kinderen?

Kernboodschappen
➢ Er moet gedacht worden aan koemelkallergie bij kinderen wanneer: (1C) – Het kind een of meerdere symptomen of klinische tekens heeft, vooral wanneer meerdere orgaansystemen betrokken zijn. – De symptomen persisteren ondanks adequate behandeling voor atopisch eczeem, gastro-oesofageale reflux en/of chronisch gastro-intestinale symptomen.

- Gastro-intestinale symptomen voorkomen in combinatie met andere tekens van allergie.

➢ Aan de hand van de anamnese en het klinische onderzoek tracht de huisarts een onderscheid te maken tussen een IgE-gemedieerde en niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie. Dit bepaalt de verdere diagnostiek. (1C)

Toelichting tot de kernboodschappen

De eerste twee opsommingen van de eerste kernboodschap zijn gebaseerd op de CSK over KMA. Deze informatie is gebaseerd op de NICE-richtlijn over voedselallergie waarin de aanbevelingen tot stand zijn gekomen op basis van consensus. In de CSK over KMA wordt gerefereerd naar een tabel met symptomen die kunnen voorkomen bij KMA. Omdat het geheel aan symptomen en klinische tekens passende bij een KMA niet zwart-wit is, werd de tabel niet overgenomen in de kernboodschappen, maar verwerkt in de randinformatie (confer infra). (4,13) De BSACI-richtlijn maakt onmiddellijk de opsplitsing wanneer gedacht moet worden aan IgE-gemedieerde of niet-IgE-gemedieerde KMA. (14) In principe komt de informatie overeen met de CKS over KMA. Om het overzicht te bewaren werd gekozen om de adviezen uit de CKS over KMA als basis voor de nieuwe aanbevelingen te gebruiken. In de BSACI-richtlijn wordt dieper ingegaan op de gastro-intestinale symptomen van niet-IgE-gemedieerde KMA. Deze kunnen de gehele gastro-intestinale tractus omvatten en zijn niet specifiek. Er wordt gesteld dat KMA overwogen moet worden wanneer de symptomen niet verbeteren onder de standaardtherapie of wanneer andere tekens van allergie aanwezig zijn. Het eerste deel van deze stelling (wanneer symptomen niet verbeteren onder standaardtherapie) zit reeds vervat in de kernboodschap op basis van de CKS over KMA. Het tweede deel van de stelling (wanneer andere tekens van allergie aanwezig zijn) vormt de derde opsomming van de eerste kernboodschap. (14) Ook Vandenplas et al. en Lifschitz et al. schrijven dat de meeste kinderen met KMA een of meerdere symptomen hebben, afkomstig uit een of meerdere orgaansystemen. (31,33) Mousan et al. stelt dan weer dat KMA overwogen moet worden indien gastro-oesofageale reflux of eczeem niet beantwoordt aan de standaardtherapie. (30) Zoals eerder reeds vermeld wordt de 'CoMiSS awareness tool' niet geïntegreerd in de adaptatie van de aanbevelingen. (33) In de oorspronkelijke Duodecimaanbeveling wordt gesproken over excessief huilen als uiting van KMA. (6) Hierbij wordt wel gerefereerd naar het artikel van Vandenplas et al. In de 'CoMiSS awareness tool' worden er vijf symptomen gescoord, waaronder huilen. Een totale score gelijk aan of groter dan twaalf werd als grenswaarde geselecteerd om kinderen met een risico op KMA op te pikken. Bij het symptoom huilen wordt vermeld dat dit symptoom enkel gescoord kan worden indien het kind een week of meer aan het huilen was zonder andere mogelijke oorzaak. (33) Er zijn heel wat voorwaarden aan het symptoom verbonden. Huilen wordt daarom niet opgenomen in de lijst van mogelijke symptomen van KMA.

De kernboodschap om als huisarts aan de hand van een anamnese en klinisch onderzoek reeds een onderscheid te maken tussen IgE-gemedieerde en niet-IgE-gemedieerde KMA kwam tot stand op basis van zowel de CKS over KMA en de BSACI-richtlijn. Dit is namelijk bepalend voor de verdere diagnostiek bij kinderen met een vermoeden van KMA. (4,14) Ook in het artikel van Mousan et al. staat dat het belangrijk is om reeds een onderscheid te maken tussen beide types KMA op basis van anamnese en klinisch onderzoek. (30) Het artikel van Lifschitz et al. maakt hier geen onderscheid in. (31) Wat er in de anamnese aan bod dient te komen en hoe het klinisch onderzoek moet gebeuren, wordt niet opgenomen in de kernboodschap. Dit is randinformatie.

Randinformatie

- De meeste kinderen met koemelkallergie vertonen symptomen op de leeftijd van 6 maanden, gezien vele kinderen dan reeds zijn overgeschakeld van uitsluitend borstvoeding naar flesvoeding. Het ontwikkelen van symptomen ten gevolge van koemelkallergie na de leeftijd van 12 maanden is zeldzaam.
- Bij het vermoeden van koemelkallergie start de huisarts met het afnemen van een allergie-gerichte anamnese, afgestemd op de huidige symptomen en de leeftijd van het kind.
- Gebaseerd op de bevindingen van de anamnese voert de huisarts een klinisch onderzoek uit. Hierbij wordt specifieke aandacht gegeven aan de groei, fysieke tekens van malnutritie, tekens die wijzen op comorbiditeiten (atopisch eczeem, astma en allergische rhinitis) en tekens die kunnen wijzen op een andere diagnose.
- Naar gelang het type koemelkallergie kunnen volgende symptomen optreden:
  - IgE-gemedieerde koemelkallergie:
    - Huidmanifestaties: Jeuk, erytheem, acute urticaria (gelokaliseerd of gegeneraliseerd), acuut angio-oedeem (meestal de lippen, het gezicht, rondom de ogen), atopisch eczeem
    - Gastro-intestinale symptomen: Angio-oedeem van de lippen, de tong of het verhemelte, orale jeuk, misselijkheid, koliekachtige abdominale pijn, braken, diarree, bloederige stoelgang, reflux
    - Respiratoire symptomen: meestal in combinatie met een of meerdere van bovenstaande symptomen of klinische tekens
      - Onderste luchtwegen: hoest, druk op de borst, wheezing, kortademigheid, stridor
      - Bovenste luchtwegen: nasale jeuk, niezen, rhinorree, neuscongestie
    - Cardiovasculaire symptomen: Anafylaxie, hypotonie, hypotensie/shock, collaps
    - Algemeen: Irritabiliteit, failure to thrive
  - Niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie:
    - Huidmanifestaties: Jeuk, erytheem, atopisch eczeem
    - Gastro-intestinale symptomen: Reflux, frequente stoelgang, bloed en/of slijm in de stoelgang, abdominale pijn, kolieken, voedselweigering of aversie, constipatie, perianale roodheid, bleek en vermoeidheid, gestagneerde groei in combinatie met minstens een van bovenstaande gastro-intestinale symptomen, dysfagie
    - Respiratoire symptomen: Onderste luchtwegen: hoest, druk op de borst, wheezing, kortademigheid
- IgE-gemedieerde reacties ontstaan acuut, meestal binnen de 20-30 minuten, tot ten laatste 2 uren na de inname van koemelk. Bij niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie treden de symptomen vertraagd op, 48 uren tot zelfs 1 week na de inname van koemelk. Sommige reacties zijn een combinatie van IgE-gemedieerde en niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie.
- Koemelkallergie moet onderscheiden worden van andere aandoeningen, met lactose intolerantie als voornaamste differentiaal diagnose. Lactose intolerantie moet overwogen worden wanneer de patiënt zich presenteert met enkel gastro-intestinale symptomen (abdominaal discomfort, opgeblazen gevoel, winderigheid en diarree), die progressief ontstaan over meerdere jaren. De diagnose wordt meestal pas gesteld na de leeftijd van 6 jaar. Voor verdere uitleg wordt verwezen naar de richtlijn lactose-intolerantie.

Toelichting tot de randinformatie

De bronnen waarop de randinformatie is gebaseerd, staan in de definitieve richtlijn in superscript. Enkel belangrijke toelichtingen of bedenkingen worden hieronder weergegeven.

De opsomming van de symptomen die kunnen voorkomen bij KMA is gebaseerd op de CKS over KMA en de BSACI-richtlijn. De CKS over KMA geeft een tabel weer met de symptomen die kunnen voorkomen afhankelijk van het type van KMA. (4) Deze tabel is overgenomen uit de NICE-richtlijn over voedselallergie. De systematische zoektocht in de NICE-richtlijn naar symptomen bij KMA leverde tien studies op. Er was echter slechts beperkte evidentie. Daarom werd een lijst van symptomen opgesteld

op basis van de expertise en klinische ervaring van de GDG van NICE. (13) In de CKS over KMA staat duidelijk vermeld dat deze lijst niet volledig is en het ontbreken van dergelijke symptomen KMA niet uitsluit. (4) In de BSACI-richtlijn wordt een tabel weergegeven met mogelijke symptomen bij IgE-gemedieerde KMA. Deze lijst is gebaseerd op drie artikels. De symptomen passende bij niet-IgE-gemedieerde KMA worden apart behandeld met referentie naar de bronartikels. (14) Een nieuwe lijst van mogelijke symptomen bij KMA werd opgesteld op basis van de twee geselecteerde richtlijnen. De symptomen werden nadien getoetst aan de andere literatuur. Deze vergelijking leverde gelijkaardige resultaten op. (32,33)

Het tijdsinterval waarbinnen symptomen ontstaan van IgE-gemedieerde en niet-IgE-gemedieerde KMA is hoofdzakelijk gebaseerd op de informatie uit de CKS over KMA. (4) Hierin wordt gerefereerd naar de ESPGHAN-richtlijn. (3) Andere artikels zijn het erover eens dat symptomen van niet-IgE-gemedieerde KMA pas manifesteren na twee uren. (14,30,31)

De CKS over KMA wijdt een aparte alinea aan een (allergie-)gerichte anamnese. Opnieuw is de gevonden evidentie hieromtrent gelimiteerd, toch is de GDG van mening dat dit de kans op een misdiagnose reduceert. Welke vragen een (allergie-)gerichte anamnese omvat, is terug te vinden in de CKS-richtlijn. (4) Ondanks dat dit interessante informatie voor de huisarts kan zijn, worden de voorbeeldvragen niet opgenomen in de randinformatie. Dit zou de richtlijn te lang maken.

Klinische vraag 4: Hoe gebeurt de follow-up van kinderen met KMA (behandeld met X)?

Kernboodschappen
➢ Kinderen met IgE-gemedieerde koemelkallergie worden in tweede lijn behandeld en opgevolgd. (1C)
➢ Kinderen met niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie kunnen in eerste lijn behandeld en opgevolgd worden. (1C)
– Nutritionele begeleiding wordt gegarandeerd en de groei wordt gecontroleerd met behulp van een groeigrafiek. (1C)
– Nieuwe challenges worden afgesproken om te beoordelen of het kind tolerantie voor koemelkeiwitten heeft ontwikkeld. (1C)

Toelichting tot de kernboodschappen

Zoals eerder reeds aangegeven, maakt de CKS over KMA een opsplitsing in het beleid van kinderen met IgE-gemedieerde of niet-IgE-gemedieerde KMA. Wanneer er een vermoeden is van IgE-gemedieerde KMA, is verwijzing naar de tweedelijns gezondheidszorg aangewezen. (4) In de masterproef van Eileen Van de Putte worden de achterliggende redenen hiervoor toegelicht. Samengevat zijn de bijkomende onderzoeken (huidpriktest, specifiek IgE) die nodig zijn om de diagnose van IgE-gemedieerde KMA te bevestigen moeilijk te interpreteren voor de huisarts. Daarnaast bestaat het risico op anafylactische shock bij het uitvoeren van de huidpriktest of voedselprovocatie. Dit kan dus enkel gebeuren in settingen met voldoende faciliteiten om een anafylaxie op te vangen. Hieruit wordt geconcludeerd dat ook het verdere beleid (behandeling en follow-up) beter plaatsvindt in tweede lijn.

Kinderen met niet-IgE-gemedieerde KMA kunnen, volgens de CKS over KMA, daarentegen wel behandeld en opgevolgd worden door de huisarts. Dit is gebaseerd op expert opinion in de review artikels van Ludman et al. en Venter et al. (4,39,40) In de BSACI-richtlijn daarentegen wordt er geen onderscheid gemaakt tussen de opvolging van kinderen met KMA door de huisarts versus de tweedelijnsgezondheidszorg, gezien de richtlijn bedoeld is voor specialisten. (14)

Kinderen die behandeld worden voor KMA moeten opnieuw geëvalueerd worden aan de hand van een nieuwe challenge om na te gaan of ze tolerantie voor koemelkeiwitten hebben ontwikkeld. Hierover is de literatuur het unaniem eens. (4,13,14,28,30,31,35–37) De meeste kinderen groeien namelijk uit hun

allergie. (37) Het onnodig lang volhouden van een eliminatiedieet terwijl er reeds tolerantie voor koemelkeiwitten is ontwikkeld, kan de groei van het kind en de kwaliteit van leven voor zowel het kind als de familie nadelig beïnvloeden. Daarnaast brengt het overbodige kosten met zich mee. (3,4,28,32)

Bij kinderen met niet-IgE-gemedieerde KMA kunnen de challenges thuis gebeuren. Volgens de CKS over KMA geldt dit voor alle gevallen waarbij er geen doorverwijzing noodzakelijk is naar de tweede lijn. (4) Deze indicaties vallen onder de diagnostiek van KMA en worden besproken in de masterproef van Eileen Van de Putte. De BSACI-richtlijn somt een aantal indicaties op wanneer de herintroductie van koemelk bij kinderen met KMA onder supervisie in het ziekenhuis dient plaats te vinden. (14) De 'box' wordt hieronder weergegeven (zie figuur 3).

Figuur 3 : Overzicht van de indicaties wanneer de herintroductie van koemelkeiwitten niet ambulant dient te gebeuren. Deze box is overgenomen uit de BSACI-richtlijn. (14)

Box 2. Home reintroduction should not be attempted if any of the following features are present

- Previous cow's milk allergy symptoms that significantly affected breathing [cough, wheezing, or swelling of the throat, for example cough, stridor, or choking sensation or throat tightness (in older children)], the gut (i.e. severe vomiting or diarrhoea), or the circulation (faintness, floppiness or shock)
- A less severe reaction with only trace exposure
- Regular asthma preventative inhaler treatment and/or poorly controlled asthma.
- Multiple or complex allergy
- No significant reduction in SPT wheal diameter/sIgE level since diagnosis
- High sIgE levels without history of any prior milk exposure (e.g. exclusively breastfed or hypoallergenic formula fed infants with severe eczema)
- Parents who are unable to comprehend or adhere to the protocol
- Children with any of these features should undergo a supervised challenge in hospital. In children at highest risk, a supervised baked milk challenge is preferable

De opdeling niet-IgE-gemedieerde KMA en IgE-gemedieerde KMA wordt niet gemaakt gezien de adviezen gegeven worden vanuit specialistisch standpunt. Twee indicaties vallen bijgevolg buiten het bestek van de adviezen omtrent de follow-up van kinderen met niet-IgE-gemedieerde KMA door de huisarts. Dit zijn de adviezen met betrekking tot de huidpriktest en specifiek IgE. Deze 'box' met indicaties is terug te vinden in de tekst, maar de indicaties zijn niet afzonderlijk terug te in de 'executive summary'. (14) Daarom worden ze gerekend tot randinformatie. Ook de artikels van Mousan et al. en Dupont geven aan dat de herintroductie van koemelk bij kinderen met niet-IgE-gemedieerde KMA thuis kan plaatsvinden, tenzij de symptomen ernstig waren. (30,36)

Randinformatie

Niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie

- Win advies in of verwijs door naar een diëtist voor nutritionele begeleiding en follow-up. Indien samenwerking met een diëtist onmogelijk is, volg regelmatig de lengte en het gewicht op van het kind aan de hand van een groeicurve om zo de groei en voeding te beoordelen.
- De challenges kunnen thuis gebeuren. Indicaties om de challenges uit te voeren onder supervisie in tweede lijn zijn:
  - Wanneer de symptomen van koemelkallergie, voorafgaand aan het eliminatiedieet, een aanzienlijke weerslag hadden op de ademhaling of het maagdarmstelsel.
  - Indien slechts een kleine blootstelling aan koemelkeiwitten reeds symptomen gaf.
  - Astma met nood aan behandeling met inhalatoren en/of slecht gecontroleerd astma.

- Multiple of complexe allergie.
- Ouders die niet in staat zijn om de herintroductie uit te voeren of te begrijpen.

➢ Een challenge impliceert de herintroductie van koemelk in de voeding met nadien het beoordelen van de terugkeer van symptomen. Er wordt best gestart met gebakken melkproducten, deze zijn namelijk minder allergeen.

➢ Indien symptomen terugkeren moet het eliminatiedieet verder gezet worden. Het kind moet opnieuw geëvalueerd worden na 6-12 maanden tot de leeftijd van 4 jaar. Daarna om de 1-2 jaar.

➢ Na het bereiken van tolerantie voor minder allergene vormen, kunnen sequentieel meer allergene vormen aan de voeding toegevoegd worden.

Toelichting tot de randinformatie

De oorspronkelijke aanbeveling uit de Duodecim-richtlijn om de groei te controleren en adequate voeding te garanderen is niet geadapteerd. De informatie komt overeen met de gevonden literatuur. (4,14,31) In de CKS over KMA wordt aanbevolen om het advies van een diëtist in te winnen om op die manier voldoende nutritionele begeleiding te verschaffen. Indien dit niet mogelijk is, moeten zowel de groei als voeding opgevolgd worden, dit aan de hand van lengte- en gewichtsmetingen. (4) Ook het artikel van Mousan et al. adviseert om een diëtist in te schakelen. (30)

Zoals te lezen is in de masterproef van Eileen Van de Putte, wordt aangeraden het koemelkvrij dieet aan te houden voor ten minste 6 maanden of tot het kind de leeftijd van 9-12 maanden heeft bereikt. Vanaf dan kan een ‘challenge’ gebeuren om te evalueren of het kind tolerantie heeft ontwikkeld voor koemelkeiwitten. Zowel de CKS over KMA als de BSACI-richtlijn raden aan om de herintroductie van koemelkeiwitten uit te voeren aan de hand van gebakken melkproducten gezien deze minder allergeen zijn. (4,14) Deze randinformatie wordt ondersteund door de artikels van Dupont en Nicolaou et al. (36,37) Het toevoegen van gebakken melkproducten aan de voeding kan het ontwikkelen van tolerantie zelfs versnellen. Eenmaal tolerantie is ontwikkeld voor gebakken melkproducten, kan het kind blootgesteld worden aan steeds minder bewerkte melkproducten. De herintroductie kan gebeuren volgens de melkladder, een hulpmiddel om stapsgewijs voedingsmiddelen met koemelk op basis van allergeniciteit toe te voegen aan de voeding. (4,14,36,37) Per stadium worden enkele voorbeelden gegeven. In beide richtlijnen staat een illustratie van zo een melkladder. (4,14) Helaas is het overnemen van de melkladder in de randinformatie moeilijk omdat de voedingsmiddelen te cultureel bepaald zijn. Vandaar de beslissing om de melkladder uit de randinformatie weg te laten. In de gevonden literatuur wordt niet beschreven hoe de herintroductie van koemelkeiwitten verloopt bij kinderen die borstvoeding krijgen.

Ook de oorspronkelijke Duodecimaanbeveling omtrent de intervallen voor de herintroductie van koemelkeiwitten is niet aangepast. Zowel de CKS over KMA en de BSACI-richtlijn adviseren om kinderen die nog geen tolerantie voor koemelkeiwitten ontwikkeld hebben, te herevalueren om de 6 tot 12 maanden. (4,6,14) Deze intervallen worden nogmaals bevestigd in het artikel van Nicolaou et al.(37)

Hoewel de intervallen voor herintroductie van koemelkeiwitten in de Duodecim-richtlijn, de CKS over KMA en de BSACI-richtlijn hetzelfde zijn, is er geen wetenschappelijke evidentie voor een optimaal interval. De snelheid van tolerantieontwikkeling is verschillend per individu. Zo ontwikkelen kinderen met niet-IgE-gemedieerde KMA sneller tolerantie dan kinderen met IgE-gemedieerde KMA. Het artikel van Nicolaou et al. gaat dieper in op de prognostische factoren voor tolerantie. Hierin wordt gesuggereerd dat ook klinische parameters, de waarde van specifiek IgE en de grootte van de huidpriktest bruikbare prognostische factoren kunnen zijn. (37) Ook in BSACI-richtlijn en de artikels van Mousan et al., Martorell-Aragonés et al. en Dupont komt dit aan bod. (14,30,32,36) Het beschrijven van de prognostische factoren in het ontwikkelen van tolerantie valt buiten het bestek van deze masterproef.

2.3. De implementatiefase

2.3.1. Peer review

2.3.1.1. Resultaten peer review

Negentien haio's vulden de vragenlijst in. De resultaten zijn terug te vinden in tabel 4.

Tabel 4: Antwoorden op de vragenlijst voor de peer review

Voor het lezen van de richtlijn		
Vragen	**Antwoord ja**	**Antwoord nee**
Bekend met KMA	37% (7)	63% (12)
Onderscheid IgE en niet-IgE maken	29% (2)	71% (5)
Voldoende kennis opstart behandeling	43% (3)	57% (4)
Herintroductie inplannen	50% (3)	50% (3)
Vermoeden van KMA		
Vragen	**Antwoord ja**	**Antwoord nee**
Onderscheid IgE en niet-IgE maken	58% (11)	42% (8)
Onderscheid nuttig	95% (17)	5% (1)
Randinformatie nuttig	100% (19)	0% (0)
Diagnose		
Vragen	**Antwoord ja**	**Antwoord nee**
Vertrouwd met stellen diagnose	89% (16)	11% (2)
Doorverwijzen kinderarts	Specifiek: 68% (13) Systematisch: 21% (4)	11% (2)
Herintroductie inplannen	68% (13)	32% (6)
Randinformatie nuttig	100% (19)	100% (0)
Behandeling		
Vragen	**Antwoord ja**	**Antwoord nee**
Doorverwijzen kinderarts behandeling niet-IgE	5% (1)	95% (18)
Voldoende kennis opstart behandeling	68% (13)	32% (6)
Duidelijkheid behandelingsopties	85% (11)	15% (2)
Randinformatie nuttig	89% (17)	11% (2)
Follow-up		
Vragen	**Antwoord ja**	**Antwoord nee**
Nieuwe challenge afspreken	89% (16)	11% (2)
Doorverwijzen kinderarts voor challenge	Specifiek: 82% (14) Systematisch 6% (1)	12% (2)
Rekening houden met leeftijden	100% (16)	0% (0)
Randinformatie nuttig	100% (16)	0% (0)
Stijl		
Vragen	**Antwoord ja**	**Antwoord nee**
Kernboodschappen duidelijk	95% (18)	5% (1)

2.3.1.2. Bespreking resultaten peer review

Enkel betekenisvolle resultaten met betrekking tot de klinische vragen 1 en 4 worden besproken. Voor de bespreking van de andere resultaten wordt verwezen naar de masterproef van Eileen Van de Putte.

Slechts een minderheid van de haio's heeft al eens een kind op consultatie gehad waarbij er een vermoeden was van KMA. Bij deze bevinding kan enerzijds de vraag gesteld worden of haio's voldoende vertrouwd zijn met de aandoening KMA zodat er überhaupt een vermoeden kan zijn van KMA. Anderzijds zijn haio's nog niet lang tewerkgesteld. Het is mogelijk dat er haio's zijn die nog geen kinderen op consultatie hebben gehad waarbij er een vermoeden van KMA kon zijn, gezien de lage prevalentie van de aandoening. Slechts enkele haio's passen de nieuwe aanbevelingen toe bij het vermoeden van KMA. Van deze haio's was er bovendien één persoon die een maand als coassistent op kindergastro-enterologie heeft gewerkt. Hierdoor had deze persoon meer achtergrondkennis. Uit deze resultaten kan, met enige voorzichtigheid, geconcludeerd worden dat de kennis omtrent KMA ontoereikend is.

Na het lezen van de richtlijn voelden elf haio's zich in staat om een onderscheid te maken tussen het vermoeden van een IgE- en niet-IgE-gemedieerde KMA. Een aanzienlijk aantal haio's zouden het verschil echter niet kunnen maken, zelfs onmiddellijk na het doornemen van de richtlijn. Eenzelfde opmerking kwam steeds terug, namelijk de reden voor het moeilijk onderscheid is de overlappende symptomen bij beide types. Het tijdsspectrum bleek wel bruikbaar te zijn. Een iemand gaf de opmerking dat de symptomen niet afgestemd zijn op de leeftijd van de kinderen. Niettegenstaande het moeilijk onderscheid tussen beide types, vinden bijna alle haio's het onderscheid maken wel nuttig. Ook de randinformatie werd door iedereen als nuttig bevonden.

De meerderheid van de haio's zou een nieuwe challenge afspreken. Een iemand zou elk kind hiervoor systematisch doorsturen naar de kinderarts. Hier werd geen opmerking bij genoteerd. Twee personen zouden geen herintroductie inplannen. Eén persoon gaf geen commentaar op dit antwoord. De andere persoon vermeldde dat een challenge te omslachtig is. Elke haio zou zich houden aan de aanbevolen leeftijden in de richtlijn voor het herintroduceren van koemelk. Het doel van het advies om een herintroductie op een bepaalde leeftijd in te plannen is om te vermijden dat kinderen te lang een koemelkeiwitvrije formule zouden drinken. De meeste haio's hebben deze boodschap duidelijk begrepen. Alle haio's vonden de randinformatie nuttig.

Bijna alle haio's vonden de kernboodschappen duidelijk geformuleerd. De enige persoon die op de vraag nee had geantwoord, vermeldt dat een tabel of een flowchart ter verduidelijking van beide types KMA en hun respectievelijke behandeling een meerwaarde zou kunnen zijn.

2.3.2. Formuleren van praktijkconsensus

2.3.2.1. Feedback van de kinderartsen in het AZ Delta

Hieronder volgt een beknopt overzicht van de verkregen feedback van de kinderartsen van het AZ Delta.

Eerst en vooral kwam de bemerking dat IgE-gemedieerde KMA eerder uitzonderlijk is. In aansluiting hierop gaf dokter Karl Logghe de opmerking dat er geen onderscheid wordt gemaakt in het voorkomen van symptomen van KMA afhankelijk van de leeftijd van het kind. Symptomen, zoals orale jeuk en misselijkheid, bij kinderen jonger dan drie maanden zijn moeilijk te interpreteren. De opgesomde symptomen zijn ook heel aspecifiek. Vele baby's hoesten en piepen wel eens, zelfs in combinatie met darmkrampen. De vraag werd gesteld of er dan onmiddellijk gedacht moet worden aan KMA. Voor een huisarts is het maken van een differentiatie bij jonge kinderen daarom niet gemakkelijk. Vervolgens kwamen de kinderartsen tot de conclusie dat de tabel minder bruikbaar is bij hele jonge kinderen. Het

voorstel werd gedaan om de grens te trekken met de leeftijd van drie maanden. De drempel om te verwijzen naar de kinderspecialist ligt bij deze kinderen bijgevolg ook lager.

Dokter Els Ide, de kindergastro-enteroloog, bevestigde dat een herintroductie van koemelk bij niet-IgE-gemedieerde KMA wel degelijk gebeurt in de praktijk om na te gaan of symptomen terugkomen na eliminatie en dan provocatie. Zeker bij twijfelgevallen wordt een eliminatie/provocatie test gedaan om te kijken of symptomen opnieuw uitgelokt kunnen worden.

De kinderartsen stelden voor om na te gaan in de literatuur of de term KMA wel correct is, vooral indien het een niet-IgE-gemedieerde reactie is, en zo nodig te spreken over koemelkeiwitintolerantie.

Daarnaast vermeldden de kinderartsen dat er gesproken moet worden van een doorgedreven koemelkeiwitvrije formule (of extensief hydrolysaat) tijdens het eliminatiedieet. Een hypoallergene formule kan verkeerdelijk geïnterpreteerd worden als een partieel hydrolysaat. Dit is echter onvoldoende zowel tijdens de diagnostische fase als de behandeling van KMA.

De kinderartsen vertelden dat huidpriktesten niet uitgevoerd worden onder de leeftijd van zes maanden omdat deze niet betrouwbaar zijn. Ook omtrent deze leeftijdsgrens is er geen consensus. Er wordt gesproken over drie maanden, zelfs over de leeftijd van een jaar. Dit geldt tevens voor het bepalen van specifiek IgE. Indien specifiek IgE positief is, kan hieruit bovendien niet geconcludeerd worden dat er sprake is van allergie. Dit wil zeggen dat het kind gesensibiliseerd is voor koemelkeiwit.

Ook in de praktijk gebeurt de herintroductie van koemelkeiwitten stapsgewijs. Er zou zelfs een Belgische melkladder beschikbaar zijn, maar deze is moeilijk in handen te krijgen. De kindermaagdarmspecialiste herintroduceert koemelkeiwitten in vier stappen, namelijk starten met verhitte koekjes, nadien een sandwich, daarna een yoghurt om uiteindelijk te eindigen met koemelk. Dit komt globaal overeen met de melkladder. Hierop kwam de opmerking dat een sojaformule voor kinderen onder de leeftijd van 12 maanden zelfs niet meer te verkrijgen is. Het gebruik van een rijsthydrolysaat wordt tevens in vraag gesteld. Er wordt beweerd dat het kind nooit volledig tolerant kan worden aan koemelkeiwitten, omdat het kind bij een extensief rijsthydrolysaat niet gesensibiliseerd wordt voor koemelkeiwitten. Hierover is er echter veel discussie.

Tot slot hadden de kinderartsen de indruk dat huisartsen vaak doorsturen naar de tweede lijn indien er wordt gedacht aan KMA. De aanbevelingen en flowchart bieden daarom een mooi houvast voor deze moeilijke materie.

Na het voorstellen van de aanbevelingen en de flowchart stuurde dokter Els Ide de Belgische melkladder (zie bijlage 6) door via e-mail. Daarnaast gaf ze het advies om in de aanbevelingen omtrent het vermoeden van allergie te vermelden dat een positieve familiale anamnese voor allergie een extra argument is om te denken aan KMA.

2.3.2.2. Vragenlijst huisartsen

Resultaat vragenlijst huisartsen

Er kwam respons van zestien huisartsen. De resultaten zijn terug te vinden in tabel 6.

Tabel 6: Antwoorden op de vragenlijst over de flowchart voor de huisartsen

Algemeen		
Vragen	**Antwoord ja**	**Antwoord nee**
Haio	31% (5)	69% (11)
Kind en gezin	38% (6)	62% (10)
Voor invullen van flowchart		
Vragen	**Antwoord ja**	**Antwoord nee**
Gekend met KMA	69% (11)	31% (5)
Bekwaam in diagnose stellen	44% (7)	56% (9)
Voldoende kennis opstart behandeling	50% (8)	50% (8)
Verdere follow-up duidelijk	19% (3)	81%(13)
Meerwaarde beknopt overzichtt	100% (16)	0% (0)
Diagnose		
Vragen	**Antwoord ja**	**Antwoord nee**
Bekwaam onderscheid maken IgE en niet-IgE	94% (15)	6% (1)
Criteria doorverwijzing nuttig	94% (15)	6% (1)
Doorverwijzen kinderarts	Specifiek: 81% (13) Systematisch: 19% (3)	0% (0)
Herintroductie inplannen	69% (11)	31% (5)
Voetnoten nuttig	100% (16)	0% (0)
Behandeling en follow-up		
Vragen	**Antwoord ja**	**Antwoord nee**
Voldoende kennis opstart behandeling	88% (14)	12% (2)
Duidelijk welke behandelingsopties	75% (12)	25% (2)
Duidelijk hoe follow-up verloopt	94% (15)	6% (1)
Voetnoten nuttig	100% (16)	0% (0)

Tabel 7: Antwoorden op de stellingen in de vragenlijst over de flowchart voor huisartsen

Stellingen	**Helemaal oneens**	**Oneens**	**Geen mening**	**Eens**	**Helemaal eens**
Ik vind deze flowchart nuttig	0% (0)	0% (0)	0% (0)	25% (4)	75% (12)
Ik vind deze flowchart overzichtelijk	0% (0)	0% (0)	6% (1)	19% (3)	75% (12)
Ik vind deze flowchart gemakkelijk te interpreteren	0% (0)	0% (0)	6% (1)	31% (5)	63% (10)
Met deze flowchart voel ik me bekwamer in de aanpak van KMA	0% (0)	6% (1)	0% (0)	56% (9)	38% (6)
Ik ga beroep doen op deze flowchart in de praktijk	0% (0)	6% (1)	6% (1)	44% (7)	44% (7)

Bespreking resultaat vragenlijst huisartsen

De eerste twee vragen peilden naar de kenmerken van de respondenten. Ongeveer een-derde van de respondenten was haio, alsook ongeveer een-derde was tewerkgesteld als preventiearts bij Kind en Gezin. Dit is geen representatieve weergave van de algemene huisartsenpopulatie.

De meerderheid van de respondenten heeft al eens een kind op consultatie gehad waarbij KMA werd vermoed. Drie van de vijf personen die nee geantwoord hebben, zijn haio. Dezelfde twee bedenkingen zoals in de bespreking van de resultaten van de peer review kunnen hierbij aangehaald worden.

Ongeveer de helft van de artsen voelt zich bekwaam in het stellen van de diagnose. De opmerkingen van de artsen die nee invulden waren: *"onvoldoende ervaring"*, *"onvoldoende kennis"*, *"onduidelijke symptomatologie"*, *"ontbreken technisch onderzoek ter bevestiging van de diagnose"*. De helft van de artsen vindt dat hij of zij voldoende kennis beschikt om een behandeling in te stellen. Voor de meerderheid van de artsen is het onduidelijk hoe de verdere follow-up van kinderen met KMA verloopt. Meer artsen antwoordden negatief op het topic follow-up in vergelijking met de topics diagnose en behandeling. Een eerste hypothese is dat artsen voor de verdere opvolging van kinderen met KMA doorverwijzen naar de kinderarts. Een andere hypothese is dat er behandeling wordt ingesteld, maar geen verdere follow-up wordt voorzien. Alle artsen vonden dat een beknopt overzicht een meerwaarde zou kunnen zijn bij de diagnostiek en het verdere beleid bij KMA.

Aan de hand van de flowchart achtten bijna alle artsen zich in staat om een onderscheid te maken tussen IgE- en niet-IgE-gemedieerde KMA. De persoon die nee antwoordde op de vraag gaf als opmerking *"Ik zou eerst uit de praktijk moeten merken dat ik via deze flowchart wel degelijk in staat ben om de juiste diagnose te stellen zonder iets anders over het hoofd te zien".* De bedenking die hierbij kan gemaakt worden is dat deze vraagstelling vertrekt vanuit het standpunt dat de arts al denkt aan KMA. Er kan geen conclusie getrokken worden omtrent het opnemen van KMA in de differentiaal diagnose.

Ook bijna alle artsen vinden het aan de hand van de flowchart duidelijk hoe de follow-up verloopt van kinderen met KMA. De enige persoon die het niet duidelijk vindt, gaf als opmerking: *"Wat houdt een challenge precies in? Hoeveel/hoe lang koemelk terug starten?"*. Deze informatie werd bewust niet opgenomen in de flowchart omdat het overzicht dan niet meer beknopt gehouden kan worden. Hiervoor wordt verwezen naar de volledige richtlijn waarin deze vragen wel beantwoord worden.

Tot slot wordt de flowchart over het algemeen positief onthaald zoals weerspiegeld wordt in de antwoorden op de stellingen.

De bespreking van antwoorden op de vragen betreffende de diagnose en behandeling is terug te vinden in de masterproef van Eileen Van de Putte.

2.4. Aanpassingen na de implementatiefase

2.4.1. Overzicht aanpassingen en bijkomende toelichtingen

De feedback die verkregen werd aan de hand van de peer review, de voorstelling aan de kinderartsen en de enquête over de flowchart werd gebruikt om de aanbevelingen en de flowchart aan te passen. Hieronder volgt een overzicht.

- Het symptoom 'druk op de borst' werd weggelaten uit de richtlijn en de flowchart. Bij nader inzien is dit symptoom niet bruikbaar bij kinderen.
- De zin: *'De tabel maakt geen onderscheid in de leeftijd van het kind waarop de eerste symptomen en/of klinische tekens zich presenteren. De tabel is moeilijk bruikbaar bij heel jonge kinderen (< 3 maanden) en wordt meer bruikbaar naarmate het kind bovenstaande symptomen en/of klinische tekens vertoont op oudere leeftijd (> 3 maanden).'* werd toegevoegd aan de flowchart. Ook in de aanbevelingen werd deze informatie toegevoegd.
- Na verificatie in de literatuur werd de term KMA toch behouden. De term intolerantie of hypersensitiviteit overkoepelt alle reacties op voeding. (33) Een allergie is per definitie een hypersensitiviteitsreactie specifiek getriggerd door een immunologisch mechanisme. (31) KMA is dus een abnormale immunologische reactie op eiwitten in koemelk. IgE-gemedieerde KMA wordt veroorzaakt door onder andere de vrijzetting van histamine door mastcellen en basofielen. Het is

een type I hypersensitiviteitsreactie. Niet-IgE-gemedieerde KMA is daarentegen een type IV hypersensitiviteitsreactie. Vermoedelijk spelen T-cellen hierbij een belangrijke rol. (4,30,32) Bijgevolg is KMA verschillend van lactose-intolerantie waarbij er een te kort is aan het lactase-enzym. Het immunologisch systeem is niet betrokken bij lactose-intolerantie. (13,15,35)

- De melkladder is bij de kinderartsen gekend en wordt ook effectief gebruikt. Daarom wordt het voorstel om een melkladder te gebruiken toch toegevoegd aan de randinformatie in de nieuwe richtlijn.
- De aanbeveling *'Er moet gedacht worden aan koemelkallergie bij kinderen wanneer (…) Gastro-intestinale symptomen voorkomen in combinatie met andere tekens van allergie.'* werd weggelaten. Deze zin is bij nader inzien geen nieuwe informatie. Indien een kind met gastro-intestinale symptomen andere tekens van allergie zou vertonen dan heeft het kind in feite meerdere symptomen (en geldt de eerste aanbeveling).
- Op basis van de feedback van de kinderartsen om ook een positieve familiale anamnese voor allergie te verwerken in de flowchart en de nieuwe richtlijn werd de zin '*Een positieve anamnese voor atopische aandoeningen bij eerstegraads verwanten ondersteunt het vermoeden van koemelkallergie.'* toegevoegd aan de randinformatie. Dit werd als voetnoot toegevoegd aan de flowchart. De NICE-richtlijn gaat dieper in op de relevantie van een positieve familiale anamnese. Vier overzichtsartikels van lage kwaliteit toonden aan dat atopie of voedselallergie bij de ouders, broers of zussen een risicofactor is voor het ontwikkelen van voedselallergie. De GDG kwam tot de consensus dat dit niet opgenomen moet worden bij de initiële symptomen en tekens. (13) Ook in de BSACI-richtlijn staat dat een familiale voorgeschiedenis van atopie de diagnose van KMA ondersteunt. (14) Volgens het artikel van Mousan et al. is het controversieel of atopie bij de ouders geassocieerd is met een hogere incidentie van KMA. (30)
- De randinformatie in de nieuwe richtlijn werd behouden gezien de positieve commentaren in de peer review.

2.4.2. Definitieve richtlijn

In bijlage 7 is de definitieve richtlijn terug te vinden. Deze bevat zowel de nieuwe aanbevelingen die in deze masterproef uitgewerkt zijn, alsook de aanbevelingen opgesteld door collega Eileen Van de Putte.

2.4.3. Definitieve flowchart

De definitieve flowchart is terug te vinden in bijlage 8.

3. Discussie

Bij de aanvang van het Duodecimproject werden een aantal tools aangereikt zodat de herziening van de richtlijn uniform, gestructureerd en haalbaar zou verlopen. Dit gaf echter geen garantie op een eenvoudig adaptatieparcours. Hieronder volgen daarom enkele kritische bemerkingen.

Het is opvallend dat de aanbevelingen in de geselecteerde richtlijnen vooral gebaseerd zijn op consensus, expert opinies en review artikels. De aanbevelingen uit de BSACI-richtlijn scoorden dan weer niet goed tijdens de waardering op samenhang. Ook de zoektocht naar relevante en recente literatuur leverde geen studies op van hoge methodologische kwaliteit. Bijgevolg zijn de nieuwe aanbevelingen gebaseerd op zwakke wetenschappelijke evidentie en kregen ze allen de gradering C toegekend.

Er kunnen geen grote algemene besluiten getrokken worden uit de vragenlijst bij de peer review. De vragenlijst werd slechts door een aantal haio's ingevuld. Haio's vertegenwoordigen bovendien niet de algemene huisartsenpopulatie. Daarnaast werd er tijdens het verwerken van de vragenlijsten vastgesteld dat sommige vragen verkeerd begrepen of ingevuld werden. Sporadisch werd een antwoord tevens niet aangekruist. Het is ook mogelijk dat sociaal gewenste antwoorden gegeven werden. Tenslotte bestaat de kans dat er een discrepantie is tussen het ingevulde antwoord en het daadwerkelijke beleid in de praktijk.

Toch was de vragenlijst interessant gezien de vele opmerkingen. Vooral bij de vraag of er een onderscheid kon gemaakt worden tussen beide types KMA op basis van de richtlijn waren er veel reacties. De overlappende symptomatologie is hier de hoofdreden voor. In de gevonden literatuur lijkt het onderscheid tussen beide types op basis van klinische presentatie echter niet onhaalbaar.(13–15,33) Kinderen met IgE-gemedieerde KMA hebben vaak symptomen ter hoogte van de huid, de voorbeelden die meestal gegeven worden zijn urticaria en angio-oedeem. Cardiovasculaire symptomen zouden niet voorkomen bij niet-IgE-gemedieerde KMA. Bij niet-IgE-gemedieerde KMA wordt de klemtoon gelegd op het brede spectrum van gastro-intestinale symptomen. (3,14,15,30) Toch blijven deze accenten onvoldoende om een accurate differentiatie te kunnen maken. De snelheid van het ontstaan van de symptomen blijft de meest bepalende factor. Het advies om reeds bij een vermoeden van KMA de opsplitsing te maken tussen IgE- en niet IgE-gemedieerde KMA kan een punt van discussie zijn. Het onmiddellijk opsplitsen heeft de achterliggende reden om huisartsen bewust te maken dat kinderen met een niet-IgE-gemedieerde KMA vaak in eerste lijn behandeld en opgevolgd kunnen worden. Indien die opsplitsing niet zou gemaakt worden, zouden alle kinderen waarbij er een vermoeden is van KMA bijkomende diagnostische onderzoeken krijgen en dus vaak naar de tweede lijn doorgestuurd worden. Dit brengt ook onnodige kosten met zich mee. Het onderscheid maken in de diagnose van IgE-gemedieerde en niet-IgE-gemedieerde KMA is echter wel noodzakelijk, omwille van de verschillende setting voor herintroductie en het verschillend prognostisch verloop.

Ook bij de enquête in verband met de flowchart kunnen er een aantal opmerkingen gemaakt worden. Het algemene besluit luidt dat de flowchart positief werd onthaald. Er zijn echter een aantal minpunten aan het proces van feedback over de flowchart. Zoals eerder aangegeven werden de enquêtes persoonlijk verstuurd naar of afgegeven aan een aantal huisartsen. Dit zorgt natuurlijk voor vertekening. De reden voor de lage responsgraad kan enerzijds het onderwerp zijn. KMA is geen frequente aandoening, bijgevolg kan er bij de huisartsen minder interesse zijn voor het onderwerp. Daarnaast werd de vragenlijst verstuurd in de winterperiode, de huisartsen hebben het dan meestal erg druk. Omdat de enquête ook ingevuld werd door de collega's van de praktijk kunnen opnieuw sociaal wenselijke antwoorden gegeven zijn.

Ondanks deze bemerkingen heeft de masterproef enkele sterke punten. Door deel te nemen aan het Duodecimproject werd er kennis opgedaan over de totstandkoming van richtlijnen. Daarnaast zal de geadapteerde richtlijn ook geraadpleegd kunnen worden door andere huisartsen. Bovendien verliep de adaptatie volgens een uniform proces, gebaseerd op de ‘Adapte Manual and Resource Kit’, met tussentijdse feedback zodat dit de kwaliteit van de nieuwe richtlijn ten goede komt. (5) Tijdens de implementatiefase is er dan weer interactie geweest met de kinderartsen uit de regio waarin beide haio’s tewerk gesteld waren. Ouders gaan met hun kinderen vaak eerst aankloppen bij de kinderarts. Daarom was het interessant om te horen wat de mening was van de lokale kinderartsen over de plaats van de huisarts bij dit moeilijke thema. Ook de uitwerking van de flowchart, die onmiddellijk geraadpleegd kan worden en bovendien positief onthaald werd, kan beschouwd worden als een sterkte van de masterproef.

4. Besluit

Het bleek nuttig dat de redactie van EBMPracticeNet de Duodecim-richtlijn Cow's milk allergy geselecteerd heeft voor herziening. Na de screeningsfase werd zelfs een majeure adaptatie aanbevolen. De hoofdreden hiervoor was dat de oorspronkelijke Duodecim-richtlijn het onderscheid tussen IgE- en niet-IgE-gemedieerde KMA niet maakte.

De adaptatieprocedure was niet zo eenvoudig zoals aanvankelijk werd gedacht. Enkele illustraties volgen ter verduidelijking. Het onderscheid maken tussen aanbevelingen en randinformatie was bijvoorbeeld een eerste struikelblok. De reeds gepubliceerde richtlijnen met concrete kernboodschappen werden opgesteld op basis van lage kwaliteitsonderzoeken en consensus. Tenslotte is de aandoening KMA complex in al zijn facetten, van symptomatologie tot follow-up. Hierdoor was het niet evident om correcte aanbevelingen op te stellen en te scoren volgens de GRADE-methode. Door het adapteren van een reeds bestaande richtlijn werd kennis gemaakt met het ontwikkelingsproces van richtlijnen. Daarnaast groeide het besef dat ook richtlijnen kritisch beoordeeld moeten worden en een klakkeloze overname naar de dagdagelijkse praktijk een naïeve ingesteldheid is.

Het thema KMA biedt wetenschappers nog tal van mogelijkheden voor verder onderzoek. Zoals in de NICE-richtlijn staat vermeld, is er nood aan een gevalideerde vragenlijst voor de huisarts om het diagnostisch proces bij niet-IgE-gemedieerde KMA te verbeteren. (13) Hierin kan de 'CoMiSS awareness tool' een rol spelen, een prospectief gerandomiseerde studie dient de bruikbaarheid te evalueren. (33) Ook bij de ontwikkeling van tolerantie voor koemelkeiwitten blijven er vele vragen, zoals welke zijn de voorspellende parameters?

5. Referenties

1. Wat is EBM? CEBAM Beschikbaar via: www.cebam.be/nl/ebm/Paginas/Wat-is-EBM.aspx. Geraadpleegd 3 februari 2018.
2. Delvaux N,Van de Velde S, Philips H,Van Royen P, Vanschoenbeek J, Goossens M. Adaptatie Duodecim Richtlijnen, Handboek voor Haio's over de inhoudelijke en contextuele aanpassing van Duodecim Richtlijnen op EBMPracticeNet.be. Versie 5. 2016.
3. 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. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012;55(2):221–9.
4. Cows' milk protein allergy in children. NICE CKS 2015. Beschikbaar via: https://cks.nice.org.uk/. Geraadpleegd 20 december 2016.
5. The ADAPTE Collaboration (2009). The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. Beschikbaar via: https://www.g-i-n.net/document-store/working-groups-documents/adaptation/adapte-resource-toolkit-guideline-adaptation-2-0.pdf. Geraadpleegd 17 april 2018.
6. Kuitunen M. Cow's milk allergy. 2017. Beschikbaar via http://www.ebm-guidelines.com/dtk/ebmg/home. Geraadpleegd 6 juni 2017.
7. Kuitunen M. Koemelkallergie. Beschikbaar via: www.ebpnet.be/nl/pages/display.aspx?ebmid=ebm00645. Geraadpleegd 27 december 2016.
8. AGREE Next Steps Consortium. AGREE II. Instrument voor de beoordeling van richtlijnen. Mei 2009.
9. Lucassen PLBJ, Albeda FW, Van Reisen MT, Silvius AM, Wensing C L-KM. NHG-Standaard Voedselovergevoeligheid (Eerste herziening). Huisarts Wet. 2010;53(10):537–53.
10. National Institue for Health and Care Excellence (NICE), .Food allergy in under 19s : assessment and diagnosis: NICE Guideline [NG 116]. 2011. Beschikbaar via: https://www.nice.org.uk/guidance/CG116. Geraadpleegd 8 januari 2017.
11. Muraro A, Werfel T, Hoffmann-Sommergruber K, Roberts G, Beyer K, Bindslev-Jensen C, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines: diagnosis and management of food allergy. Allergy. 2014 Aug;69(8):1008-25.
12. Muraro A, Halken S, Sh A, Beyer K, Ae D, G DT, et al. EAACI food allergy and anaphylaxis guidelines. Primary prevention of food allergy. 2014;
13. National Institue for Health and Care Excellence (NICE), Food allergy in children and young people. Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings: NICE Guideline [NG 116]. 2011. Beschikbaar via: https://www.nice.org.uk/guidance/cg116/resources/cg116-food-allergy-in-children-and-young-people-full-guideline3. Geraadpleegd 8 januari 2017.
14. Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, Bravin K, Nasser SM, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. Clin Exp Allergy. 2014;44(5):642–72.
15. Fiocchi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, Berg A Von, Beyer K, et al. World allergy organization (WAO) diagnosis and rationale for action against cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. Pediatr Allergy Immunol. 2010;21(21):1–125.
16. Sampson HA, Aceves S, Bock SA, James J, Jones S, Lang D, et al. Food allergy: A practice parameter update - 2014. J Allergy Clin Immunol. 2014;134(5):1016–1025.
17. 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;126(60):S1-58.
18. Kemp AS, Hill DJ, Allen KJ, Anderson K, Davidson GP, Day AS, et al. Guidelines for the use of infant formulas to treat cows milk protein allergy: An Australian consensus panel opinion. Med J Aust. 2008;188(2):109–12.
19. Vandenplas Y, Brueton M, Dupont C, Hill D, Isolauri E, Koletzko S, et al. Guidelines for the diagnosis and management of cow's milk protein allergy in infants. Arch Dis Child. 2007;92(10):902–8.
20. Vlieg-boerstra BJ, Wensing CL, Kneepkens CMFF, Meijer Y, Vries E De. 1 Richtlijn Voor Diagnostiek Van Koemelkallergie. Ned Tijdschr Geneeskd. 2013;157(38):1–5.
21. Richtlijn Diagnostiek van Koemelkallergie bij Kinderen in Nederland. 2012. Beschikbaar via: www.nvk.nl/Portals/0/richtlijnen/koemelkallergie/richtlijnkoemelk.pdf. Geraadpleegd op 8 januari 2016.
22. Developing NICE guidelines the manual. Beschikbaar via: www.nice.org.uk/media/default/about/what-we-do/our-programmes/developing-nice-guidelines-the-manual.pdf. Geraadpleegd 16 mei 2017
23. British Society for Allergy and Clinical Immunology - Guideline Production Manual. 2012. Beschikbaar via: www.bsaci.org/Guidelines/bsaci-guidelines-and-SOCC. Geraadpleegd 20 maart 2017.
24. Clinical Knowledge Summaries. Beschikbaar via: https://www.nice.org.uk/media/default/About/what-we-do/Evidence%20Services/CKS/CKS-guide.pdf. Geraadpleegd 14 mei 2017.
25. Clinical Knowledge Summaries Proudly in collaboration with NICE. Beschikbaar via: https://clarity.co.uk/clinical-

knowledge-summaries/. Geraadpleegd 25 februari 2018.
26. NICE accreditation. 2018. Beschikbaar via: www.nice.org.uk/about/what-we-do/accreditation. Geraadpleegd 25 februari 2018.
27. Powell RJ, Du Toit GL, Siddique N, Leech SC, Dixon TA, Clark AT, et al. BSACI guidelines for the management of chronic urticaria and angio-oedema. Clin Exp Allergy. 2007;37(5):631–50.
28. Vandenplas Y, Alarcon P, Alliet P, De Greef E, De Ronne N, Hoffman I, et al. Algorithms for managing infant constipation, colic, regurgitation and cow's milk allergy in formula-fed infants. Acta Paediatr Int J Paediatr. 2015;104(5):449–57.
29. Vandenplas Y, Gutierrez-Castrellon P, Velasco-Benitez C, Palacios J, Jaen D, Ribeiro H, et al. Practical algorithms for managing common gastrointestinal symptoms in infants. Nutrition. 2013;29(1):184–94.
30. Mousan G, Kamat D. Cow's Milk Protein Allergy. Clin Pediatr (Phila). 2016;55(11):1054–63.
31. Lifschitz C, Szajewska H. Cow's milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner. Eur J Pediatr. 2015;174(2):141–50.
32. Martorell-Aragonés A, Echeverría-Zudaire L, Alonso-Lebrero E, Boné-Calvo J, Martín-Muñoz M, Nevot-Falcó S, et al. Position document: IgE-mediated cow's milk allergy. Allergol Immunopathol (Madr) 2015; 43(5): 507-26.
33. Vandenplas Y, Dupont C, Eigenmann P, Host A, Kuitunen M, Ribes-Koninckx C, et al. A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children. Acta Paediatr Int J Paediatr. 2015;104(4):334–9.
34. Merras-Salmio L, Pelkonen AS, Kolho KL, Kuitunen M, Mäkelä. MJ. Cow's milk-associated gastrointestinal symptoms evaluated using the double-blind, placebo-controlled food challenge. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2013;57(3):281-6.
35. Kansu A, Yüce A, Dalgıç B, Şekerel BE, Çullu-Çokuğraş F, Çokuğraş H. Consensus statement on diagnosis, treatment and follow-up of cow's milk protein allergy among infants and children in Turkey. Turk J Pediatr. 2016;58:1–11.
36. Dupont C. How to reintroduce cow's milk? Pediatr Allergy Immunol. 2013;24(7):627–32.
37. Nicolaou N, Tsabouri S, Priftis KN. Reintroduction of Cow 's Milk in Milk-Allergic Children. Endocrine, Metab Immune Disord - Drug Targets. 2014;14(1):54–62.
38. Maternity and child health clinics. The Finnish Government. Beschikbaar via: http://stm.fi/en/maternity-and-child-health-clinics. Geraadpleegd 3 maart 2018.
39. Venter C, Brown T, Shah N, Walsh J, Fox AT. Diagnosis and management of non-IgE-mediated cow's milk allergy in infancy - a UK primary care practical guide. Clin Transl Allergy. 2013;3(1):1–11.
40. Ludman S, Shah N, Fox AT. Managing cows' milk allergy in children. Bmj. 2013;347:f5424–f5424.

6. Bijlages

6.1. Bijlage 1: GRADE

(samenvattende tabel overgenomen uit ' Adaptatie Duodecim Richtlijnen, Handboek voor Haio's over de inhoudelijke en contextuele aanpassing van Duodecim Richtlijnen op EBMPracticeNet.be' (2))

Graden van aanbeveling		**Voordelen vs nadelen en risico's**	**Methodologische kwaliteit van de studies**	**Implicaties**
1 A	Sterke aanbeveling Hoog niveau van bewijskracht	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies	Sterke aanbeveling, kan toegepast worden bij de meeste patiënten en in de meeste omstandigheden *'Wij bevelen aan' of 'wij raden af'*
1 B	Sterke aanbeveling Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies	
1 C	Sterke aanbeveling Laag of zeer laag niveau van bewijskracht		Observationele studies of case studies	Sterke aanbeveling, maar dit kan veranderen als er hogere bewijskracht beschikbaar komt *'Wij bevelen aan' of 'wij raden af'*
2 A	Zwakke aanbeveling Hoog niveau van bewijskracht	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigende evidentie van observationele studies	Zwakke aanbeveling, de beste actie kan verschillen afhankelijk van omstandigheden, patiënten of maatschappelijke waarden *'Wij suggereren iets te doen' of 'wij suggereren iets niet te doen'*
2 B	Zwakke aanbeveling Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterke evidentie van observationele studies	
2 C	Zwakke aanbeveling Laag of zeer laag niveau van bewijskracht	Onzekerheid over voor- of nadelen – evenwicht tussen beide is mogelijk	Observationele studies of case studies	Erg zwakke aanbeveling, alternatieven kunnen evengoed te verantwoorden zijn *'Wij suggereren iets te doen' of 'wij suggereren iets niet te doen'*

6.2. Bijlage 2: Goedgekeurd protocol en gunstig advies ethische commissie

Samenvatting goedgekeurd protocol Ethische Commissie

Studie synopsis

Titel: Adaptatie duodecimrichtlijn koemelkallergie - Implementatiefase
Studenten: Eileen Van de Putte en Paulien De Burghgraeve
Promotor: Prof. Dr. Bert Aertgeerts
Faculteit: KU Leuven
Doel van de studie: Bruikbaarheid en correctheid van nieuw opgestelde richtlijn en flowchart evalueren.
Hoofddoel: Inhoudelijk correct? Bruikbaarheid van de nieuwe richtlijn en flowchart in eerste lijn?
Secundair doel: Zijn er aanpassingen noodzakelijk na feedback?
Eindpunten: Doorvoeren van aanpassingen
Deelnemers studie: huisartsen, huisartsen in opleiding, kinderartsen, assistenten pediatrie

Achtergrond

We werken mee aan het project 'adaptatie van duodecim richtlijnen'. Wij hebben de richtlijn 'Cow's milk allergy' onder de loep genomen. De adaptatie van de duodecim richtlijn verloopt via het ADAPTE proces. In de screeningsfase stelden we elk twee klinische vragen op, van waaruit we vertrokken voor een gericht literatuuronderzoek. De gevonden richtlijnen werden gescreend, de geselecteerde richtlijnen werden gewaardeerd aan de hand van het AGREEII-instrument. Daarna stelden we nieuwe aanbevelingen op die we scoorden volgen GRADE. Als laatste fase moeten de geadapteerde aanbevelingen getoetst worden in de praktijk tijdens de implementatiefase. Deze omvat een peer review (toetsen van de richtlijn in de twee seminariegroepen of de eigen opleidingspraktijk) en het formuleren van een praktijkconsensus (enquête afnemen bij enkele huisartsen).

Studiedoelstellingen

1. Voorstelling van de nieuwe richtlijn en flowchart aan expertpanel: kinderartsen AZ Delta (elf vaste kinderartsen en twee assistenten). Dit onder leiding van onze co-promotor: dokter Els Ide (één van de kinderartsen in AZ Delta).
2. Peer review: Voorstellen van de nieuwe richtlijn en flowchart in onze eigen seminariegroepen in Komen (Eileen Van de Putte) en Lichtervelde (Paulien De Burghgraeve). Feedback aan de collega's huisartsen-in-opleiding zal gevraagd worden.
3. Na de peer review en de voorstelling aan de kinderartsen, zal de richtlijn en flowchart aangepast worden. Deze finale versie zal op bruikbaarheid getoetst worden bij enkele huisartsen aan de hand van een korte vragenlijst. (Hierin zullen geen patiëntengegevens gebruikt worden.)

Primaire eindpunten

Inhoudelijk correct? Bruikbaarheid van de nieuwe richtlijn en flowchart in eerste lijn?

Secundaire eindpunten

Zijn er aanpassingen noodzakelijk na feedback?

Tijdsplanning

1. Toetsen van de nieuwe richtijn en flowchart aan expertpanel: kinderartsen AZ Delta: eind november – begin december 2017.

2. Peer review: Nieuwe richtlijn en flowchart voorstellen aan eigen seminariegroep: december
3. Herwerkte richtlijn en flowchart aan de hand van een korte enquête toetsen bij enkele huisartsen: januari-maart

Rekrutering

Er zijn geen patiënten betrokken bij onze implementatiefase

Bijgevoegde bijlagen

Voorlopige flowchart, voorlopige versie geadapteerde aanbevelingen, powerpoint implementatiefase (reeds voorgesteld aan en goedgekeurd door Prof. Van Royen, dr Jan Vanschoenbeek, Dr. Nicolas Delvaux).

KU LEUVEN UZ LEUVEN

GROEP BIOMEDISCHE WETENSCHAPPEN
HERESTRAAT 49, O&N II – BUS 700
BE-3000 LEUVEN

English version below.

Ons kenmerk: MP002656
Uw kenmerk: Masterproef studie: Adaptatie van een duodecimrichtlijn: koemelkallergie
Leuven, 20-11-2017

DEFINITIEF GUNSTIG ADVIES

Geachte Bert Aertgeerts
Geachte Paulien De Burghgraeve, Eileen Van de Putte

De Onderwijs-Begeleidings-Commissie voor Medische Ethiek (OBC) heeft in delegatie van het Ethisch Comité voor Onderzoek van de Universitaire Ziekenhuizen KU Leuven (EC) het vermeld protocol onderzocht en besproken op haar vergadering van 20-11-2017

De Commissie heeft geen bezwaar tegen het project mits vertrouwelijke behandeling van de gegevens en naleving van de Belgische wetgeving omtrent privacy.

De Commissie is van oordeel dat er vanuit ethisch standpunt geen bezwaren zijn bij de voorgestelde studie, zoals ze werd beschreven in het protocol. Ze verleent dan ook een gunstig advies over deze studie.

Dit gunstig advies van de Commissie houdt niet in dat zij de verantwoordelijkheid voor de geplande studie op zich neemt. U blijft hiervoor dus zelf verantwoordelijk. Bovendien dient u er over te waken dat uw mening als betrokken onderzoeker wordt weergegeven in publicaties, rapporten voor de overheid enz., die het resultaat zijn van dit onderzoek.

U wordt eraan herinnerd dat bij klinische studies iedere door u waargenomen ernstige verwikkeling onmiddellijk zowel aan de opdrachtgever (desgevallend de producent) als aan het Ethisch Comité moet worden gemeld, ook al is het oorzakelijke verband met de studie onduidelijk.

Dit gunstig advies betreft de indiening van 05-11-2017 en wordt gegeven voor de duur van de Masterproef van de betrokken student(en).

Elke wijziging aan het protocol doet dit gunstig advies vervallen. U dient in dat geval een amendement voor advies voor te leggen aan de commissie die eerder uw dossier goedkeurde.

Met vriendelijke groet,

Prof. Pascal Borry
Voorzitter
Onderwijs-Begeleidings-Commissie voor Medische Ethiek KU Leuven

6.3. Bijlage 3: Vragenlijst peer review

PEER REVIEW KOEMELKALLERGIE

Invullen voor het lezen van de richtlijn

1) Hebt u tijdens uw carrière als huisarts/HAIO al eens al eens een kind op consultatie gehad waarbij je koemelkallergie vermoedde?
   - Ja
   - Nee

   Indien u ja antwoordde:

   a) Maakte je dan een onderscheid tussen een vermoeden van IgE- en niet-IgE gemedieerde koemelkallergie?
      - Ja
      - Nee

   b) Wat deed je dan om je vermoeden te bevestigen?
      - Uitgebreide anamnese en KO
      - Bloedonderzoek → ik vraag dit aan in het labo:……
      - Eliminatie van koemelk uit de voeding, bij symptoomverbetering gevolgd door een herintroductie van koemelk in de voeding om te evalueren of de symptomen terugkomen
      - Eliminatie van koemelk uit de voeding, zonder herintroductie bij symptoomverbetering
      - Onmiddellijk doorverwijzen naar de kinderarts bij het eerste vermoeden
      - Andere: ……

   c) Vindt u dat u voldoende kennis heeft om zelf een behandeling op te starten als huisarts?
      - Ja
      - Nee → Hierover ben ik onzeker, hierover weet ik onvoldoende:
        ……

   b) Eénmaal hypoallergene voeding gestart, gaat u dan als huisarts momenten inplannen om koemelk terug te proberen introduceren in de voeding?
      - Ja
      - Nee

Lees nu de richtlijn

VERMOEDEN VAN KMA

1) Voelt u zich na het lezen van deze richtlijn in staat om op basis van anamnese en KO een onderscheid te maken tussen vermoeden van IgE- en niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie?
   - Ja
   - Nee → Waarom niet?

   Opmerkingen:

2) Vindt u het nuttig om een onderscheid te maken tussen beide types (IgE en niet-IgE) koemelkallergie?
   - Ja
   - Nee

   Opmerkingen:

3) Vindt u de randinformatie nuttig of overbodig?
   - Nuttig
   - Overbodig

   Opmerkingen:

DIAGNOSE

1) Voelt u zich na het lezen van deze richtlijn vertrouwd om de diagnose van koemelkallergie te stellen?
    - Ja
    - Nee

    Opmerkingen:

2) Zou u het kind doorverwijzen naar de kinderarts voor het stellen van de diagnose?
    - Nee
    - Ja, systematisch bij alle gevallen waarbij ik een vermoeden heb
    - Ja, enkel bij de specifieke situaties beschreven in de aanbeveling

    Opmerkingen:

3) Zou u na het lezen van de richtlijn een herintroductie doen van koemelk na 2-6 weken eliminatiedieet?
    - Ja
    - Nee → Waarom niet?

    Opmerkingen:

4) Vindt u de randinformatie nuttig of overbodig?
    - Nuttig
    - Overbodig

    Opmerkingen:

BEHANDELING

1) Zou u voor de behandeling van niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie doorverwijzen naar de kinderarts?
    - Ja
    - Nee

    Opmerkingen:

2) Hebt u na het lezen van de richtlijn voldoende kennis en bijgevolg ook voldoende vertrouwen in jezelf om de behandeling zelf in te stellen?
    - Ja
    - Nee

    Opmerkingen:

    a) Indien u ja antwoordde: Is het voor u duidelijk welke de mogelijke behandelopties zijn?
        - Ja
        - Nee

        Opmerkingen:

3) Vindt u de randinformatie overbodig of nuttig?
    - Nuttig
    - Overbodig

    Opmerkingen:

FOLLOW-UP

1) Zou u na het lezen van de richtlijn überhaupt een nieuwe challenge afspreken?
   - Ja
   - Nee

   Opmerkingen:

   a) Indien u ja antwoordde: zou u voor deze challenge het kind doorverwijzen naar de kinderarts?
      - Nee
      - Ja, systematisch bij alle gevallen
      - Ja, enkel bij de specifieke situaties beschreven in de aanbeveling

      Opmerkingen:

2) Indien u de challenge zelf gaat inplannen, zou u zich dan houden aan de voorgestelde leeftijden?
   - Ja
   - Nee

   Opmerkingen:

3) Vindt u de randinformatie overbodig of nuttig?
   - Nuttig
   - Overbodig

   Opmerkingen:

STIJL

1) Zijn de kernboodschappen in deze richtlijn duidelijk geformuleerd?
   - Ja
   - Nee

   Opmerkingen:

6.4. Bijlage 4: Vragenlijst over de flowchart voor de huisarts

KOEMELKALLERGIE: handige flowchart voor de huisarts?

Algemeen

1) Bent u HAIO?
   - o Ja
   - o Nee
2) Werkt u bij kind en gezin?
   - o Ja
   - o Nee

In te vullen voor het bekijken van de flowchart

2) Hebt u tijdens uw carrière als huisarts/HAIO al eens een kind op consultatie gehad waarbij je koemelkallergie vermoedde?
   - o Ja
   - o Nee
3) Vindt u zich als huisarts voldoende bekwaam om de diagnose koemelkallergie te stellen bij een kind?
   - o Ja
   - o Nee → Waarom niet?

     .....

     .....
4) Vindt u dat u voldoende kennis heeft om zelf een behandeling op te starten als huisarts?
   - o Ja
   - o Nee → Waarom niet?

     .....

     .....
5) Weet u hoe de verder follow-up verloopt bij kinderen met koemelkallergie die reeds behandeld worden met een koemelkeiwitvrije melk?
   - o Ja
   - o Nee
6) Het bestaan van een beknopt overzicht over diagnose en aanpak van koemelkallergie in de huisartsenpraktijk zou wel een meerwaarde kunnen zijn.
   - o Ja
   - o Nee

Bekijk nu de flowchart

Deel 1: Diagnose

1) Voelt u zich na het bekijken van de flowchart bekwaam om op basis van anamnese en klinisch onderzoek een onderscheid te maken tussen vermoeden van IgE- en niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie?
   - o Ja
   - o Nee → Waarom niet?

     .....

     .....
2) Vindt u na het bekijken van de flowchart de criteria voor doorverwijzing naar een specialist voor verdere diagnostiek nuttig?
   - o Ja
   - o Nee → Waarom niet?

     .....

     .....
3) Zou u na het bekijken van de flowchart het kind doorverwijzen naar de kinderarts voor het stellen van de diagnose?
   - o Ja, systematisch bij alle gevallen waarbij ik een vermoeden heb
   - o Ja, maar enkel bij de specifieke situaties zoals beschreven in de flowchart
   - o Nee, ik ga bij elk kind waarbij ik het vermoeden heb van koemelkallergie zelf de behandeling instellen

4) Zou u na het bekijken van de flowchart het kind doorverwijzen naar de kinderarts voor het stellen van de diagnose?
   - Ja, systematisch bij alle gevallen waarbij ik een vermoeden heb
   - Ja, maar enkel bij de specifieke situaties zoals beschreven in de flowchart
   - Nee, ik ga bij elk kind waarbij ik het vermoeden heb van koemelkallergie zelf de behandeling instellen
5) Zou u na het bekijken van de flowchart een herintroductie doen van koemelk na 2-6 weken eliminatiedieet?
   - Ja
   - Nee → Waarom niet?

     .....
     .....
6) Vindt u de voetnoten nuttig of overbodig?
   - Nuttig
   - Overbodig

Deel 2: behandeling en follow-up

1) Hebt u na het bekijken van de flowchart voldoende kennis en bijgevolg ook voldoende vertrouwen in jezelf om de behandeling zelf in te stellen?
   - Ja
   - Nee → Waarom niet?

     .....
     .....

   a) Indien u ja antwoordde: Is het voor u duidelijk welke de mogelijke behandelopties zijn?
      - Ja
      - Nee → Waarom niet?

        .....
        .....
2) Vindt u na het bekijken van de flowchart het duidelijk hoe de verder follow-up verloopt bij kinderen met behandelde koemelkallergie?
   - Ja
   - Nee → Waarom niet?

     .....
     .....
3) Vindt u de voetnoten nuttig of overbodig?
   - Nuttig
   - Overbodig

Deel 3: stellingen

	Helemaal oneens	Oneens	Geen mening	Eens	Helemaal eens
STELLINGEN	1	2	3	4	5
Ik vind deze flowchart nuttig					
Ik vind deze flowchart overzichtelijk					
Ik vind deze flowchart gemakkelijk te interpreteren					
Met deze flowchart voel ik me bekwamer in de aanpak van koemelkallergie bij kinderen					
Ik ga beroep doen op deze flowchart in de praktijk					

Algemene opmerkingen:

6.5. Bijlage 5: Tabel met de gemeenschappelijke zoektocht naar relevante richtlijnen

Databank	Zoektermen	Aantal hits	Commentaar	Aantal geselecteerd
GIN	Cow's milk allergy	3	Hits enkel in Chinees.	0
	Milk allergy	6	Hits in Chinees of niet relevant.	0
	Milk hypersensitivity	0	/	/
	Food allergy	9	Selectie op basis van inhoud (kinderpopulatie, specifieke aanbeveling over KMA) en taal (Engels en Nederlands).	2
	Protein intolerance	0	/	/
NGC	Cow's milk allergy	8	5 niet relevante resultaten.	3
	Milk allergy	31	3 bruikbaar, alle 3 al geselecteerd via zoekterm 'Cow's milk allergy'.	0
	Milk hypersensitivity	6	Niet relevant.	
	Food allergy	181	Geen nieuwe relevante resultaten.	0
	Protein intolerance	48	Geen nieuwe relevante resultaten.	0
NHS	Cow's milk allergy	241	Zoekactie te breed → Guidance Filter aangevinkt → 58 resultaten. Velen enkel in Groot- Brittannië beschikbaar. Aantal resultaten via bovenstaande zoektermen reeds bekomen. Veel niet relevant.	5
	Milk allergy	829	Zoekactie te breed	0
	Milk hypersensitivity	725	Zoekactie te breed → Guidance Filter aangevinkt → 143 resultaten. Geen nieuwe relevante resultaten.	0
	Food allergy	1456	Zoekactie te breed → Guidance Filter aangevinkt → 428 resultaten. Geen nieuwe relevante resultaten.	0
Trip Database	Cow's milk allergy	1538	Zoekactie te breed → Guidelines Filter aangevinkt → 53 resultaten. Antal resultaten enkel beschikbaar in Groot-Brittanni. Veel niet relevante resultaten. Aan de hand van een wachtwoord konden 2 artikels van Prodigy toch bekomen worden.	3
	Milk allergy	3733	Zoekactie te breed → Zoekterm vernauwd naar 'Milk allergy infants' → 1540 resultaten. Zoekterm vernauwd tot 'Milk allergy infants guideline' → 541 resultaten. Selectie op basis van inhoud.	2
KCE	Koemelkallergie	0	/	/
	Voedselallergie	1	Niet relevant.	0
HGR-CSS	Koemelkallergie	0	/	/
	Voedselallergie	4	Geen relevante resultaten.	0
Minerva	Koemelkallergie	0	/	/
	Voedselallergie	1	Niet relevant.	0
Farmaka	Koemelkallergie	0	/	/
	Voedselallergie	0	/	/
Riziv	Koemelkallergie	0	/	/
	Voedselallergie	0	/	/
	Koemelk	4	Geen relevante resultaten.	0
Bcfi	Koemelkallergie	0	/	/
	Voedselallergie	0	/	/
FOD Volksgezondheid	Koemelkallergie	1	Niet relevant.	0
	Voedselallergie	2	Geen relevante resultaten.	0
			TOTAAL	**15**

6.6. Bijlage 6: Belgische melkladder

Melkladder voor peuters van 1-1,5 jaar (niet IgE gemedieerd)	Melkladder voor peuters vanaf 1,5 jaar (niet IgE gemedieerd)
STAP 1: koekjesmeel 1 afgestreken koffielepel = 3 gram	STAP 1: kinderkoek van 10 à 15 gram
STAP 2: koekjesmeel 2 afgestreken koffielepels = 6 gram	STAP 2: 2 kinderkoeken van 20 à 30 gram
STAP 3: koekjesmeel 4 afgestreken koffielepels = 12 gram	STAP 3: ¼ pannenkoek
STAP 4: kinderkoek van 10 à 15 gram	STAP 4: ½ pannenkoek
STAP 5: ½ sandwich van 20 gram	STAP 5: 1 pannenkoek
STAP 6: 1 sandwich van 40 gram	STAP 6: 75 gram aardappelpuree
STAP 7 : volle yoghurt van 25 milliliter	STAP 7 : 150 gram aardappelpuree
STAP 8: volle yoghurt van 50 milliliter	STAP 8: ¼ croque monsieur (20 gram)
STAP 9: volle yoghurt van 75 milliliter	STAP 9: ½ croque monsieur (40 gram)
STAP 10: volle yoghurt van 100 milliliter	STAP 10: 1 croque monsieur (80 gram)
STAP 11: 20 gram kaas	STAP 11: ¼ volle yoghurt
STAP 12: gesteriliseerde melk 100 milliliter	STAP 12: ½ volle yoghurt
STAP 13: gesteriliseerde melk 200 milliliter	STAP 13: 1 potje volle yoghurt
STAP 14: gepasteuriseerde melk 100 milliliter	STAP 14: gesteriliseerde melk 100 milliliter
STAP 15: gepasteuriseerde melk 200 milliliter	STAP 15: gesteriliseerde melk 200 milliliter
	STAP 16: gepasteuriseerde melk 100 milliliter
	STAP 17: gepasteuriseerde melk 200 milliliter

6.7. Bijlage 7: Definitieve richtlijn

Geadapteerde richtlijn koemelkallergie

Achtergrond

Koemelkallergie is een abnormale immunologische reactie op eiwitten in koemelk. Meestal ontstaan symptomen na de introductie van voedingsproducten die koemelkeiwitten bevatten, namelijk bij het starten van flesvoeding na een periode van uitsluitend borstvoeding. Er kunnen echter ook koemelkeiwitten in de borstvoeding terechtkomen via de voeding van de moeder. Hierdoor kunnen kinderen die enkel borstvoeding krijgen ook symptomen ontwikkelen. Dit betreft een minderheid van de kinderen met koemelkallergie. De symptomen bij koemelkallergie manifesteren zich voornamelijk ter hoogte van de huid of het maagdarmstelsel. [1-4]

Doelgroep

De richtlijn is gericht naar alle zorgverleners in de eerste lijn die te maken hebben met kinderen met een vermoeden van koemelkallergie.

Patiëntenpopulatie

De patiëntenpopulatie van deze richtlijn zijn kinderen van 0-3 jaar met een vermoeden van koemelkallergie.

Klinische vragen

1) Bij welke symptomen en klinische tekens moet gedacht worden aan koemelkallergie bij kinderen?
2) Welke bijkomende onderzoeken geven ons meer diagnostische zekerheid bij kinderen met vermoeden van koemelkallergie?
3) Wat is de aangewezen behandeling van koemelkallergie bij kinderen < 3 jaar?
4) Hoe gebeurt de follow-up van kinderen met koemelkallergie (behandeld met X)?

Kernboodschappen en randinformatie

1. <u>Symptomen</u>

Kernboodschap

- Er moet gedacht worden aan koemelkallergie bij kinderen wanneer: (1C)
  - Het kind een of meerdere symptomen of klinische tekens heeft, vooral wanneer meerdere orgaansystemen betrokken zijn. [1,4-6]
  - De symptomen persisteren ondanks adequate behandeling voor atopisch eczeem, gastro-oesofageale reflux en/of chronisch gastro-intestinale symptomen. [2,4-5,7]
- Aan de hand van de anamnese en het klinische onderzoek tracht de huisarts een onderscheid te maken tussen een IgE-gemedieerde en niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie. Dit bepaalt de verdere diagnostiek. (1C) [2,4-5,7]

Randinformatie

- De meeste kinderen met koemelkallergie vertonen symptomen op de leeftijd van 6 maanden, gezien vele kinderen dan reeds zijn overgeschakeld van uitsluitend borstvoeding naar flesvoeding. Het ontwikkelen van symptomen ten gevolge van koemelkallergie na de leeftijd van 12 maanden is zeldzaam. [2]

- Bij het vermoeden van koemelkallergie start de huisarts met het afnemen van een allergie-gerichte anamnese, afgestemd op de huidige symptomen en de leeftijd van het kind. [2-5,7] Een positieve anamnese voor atopische aandoeningen bij eerstegraads verwanten ondersteunt het vermoeden van koemelkallergie. [2,5]
- Gebaseerd op de bevindingen van de anamnese voert de huisarts een klinisch onderzoek uit. Hierbij wordt specifieke aandacht gegeven aan de groei, fysieke tekens van malnutritie, tekens die wijzen op comorbiditeiten (atopisch eczeem, astma en allergische rhinitis) en tekens die kunnen wijzen op een andere diagnose. [2-5,7]
- Naar gelang het type koemelkallergie kunnen volgende symptomen optreden: [3-6]
  - IgE-gemedieerde koemelkallergie:
    - Huidmanifestaties: Jeuk, erytheem, acute urticaria (gelokaliseerd of gegeneraliseerd), acuut angio-oedeem (meestal de lippen, het gezicht, rondom de ogen), atopisch eczeem
    - Gastro-intestinale symptomen: Angio-oedeem van de lippen, de tong of het verhemelte, orale jeuk, misselijkheid, koliekachtige abdominale pijn, braken, diarree, bloederige stoelgang, reflux
    - Respiratoire symptomen: meestal in combinatie met een of meerdere van bovenstaande symptomen of klinische tekens
      - Onderste luchtwegen: hoest, wheezing, kortademigheid, stridor
      - Bovenste luchtwegen: nasale jeuk, niezen, rhinorree, neuscongestie
    - Cardiovasculaire symptomen: Anafylaxie, hypotonie, hypotensie/shock, collaps
    - Algemeen: Irritabiliteit, failure to thrive
  - Niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie:
    - Huidmanifestaties: Jeuk, erytheem, atopisch eczeem
    - Gastro-intestinale symptomen: Reflux, frequente stoelgang, bloed en/of slijm in de stoelgang, abdominale pijn, kolieken, voedselweigering of aversie, constipatie, perianale roodheid, bleek en vermoeidheid, gestagneerde groei in combinatie met minstens een van bovenstaande gastro-intestinale symptomen, dysfagie
    - Respiratoire symptomen: Onderste luchtwegen: hoest, wheezing, kortademigheid

  Opmerking: Er wordt geen onderscheid gemaakt in de leeftijd van het kind waarop de eerste symptomen en/of klinische tekens zich presenteren. De opsomming van deze symptomen is moeilijk bruikbaar bij heel jonge kinderen (< 3 maanden) en wordt meer bruikbaar naarmate het kind bovenstaande symptomen en/of klinische tekens vertoont op oudere leeftijd (> 3 maanden).
- IgE-gemedieerde reacties ontstaan acuut, meestal binnen de 20-30 minuten, tot ten laatste 2 uren na de inname van koemelk. Bij niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie treden de symptomen vertraagd op, 48 uren tot zelfs 1 week na de inname van koemelk. Sommige reacties zijn een combinatie van IgE-gemedieerde en niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie. [1-2, 4-5, 7]
- Koemelkallergie moet onderscheiden worden van andere aandoeningen, met lactose-intolerantie als voornaamste differentiaal diagnose. Lactose-intolerantie moet overwogen worden wanneer de patiënt zich presenteert met enkel gastro-intestinale symptomen (abdominaal discomfort, opgeblazen gevoel, winderigheid en diarree), die progressief ontstaan over meerdere jaren. De diagnose wordt meestal pas gesteld na de leeftijd van 6 jaar. [2,4,7] Voor verdere uitleg wordt verwezen naar de richtlijn lactose-intolerantie.

2. Diagnose

Kernboodschap

IgE-gemedieerde koemelkallergie

- Als na uitgebreide anamnese en klinisch onderzoek een IgE-gemedieerde koemelkallergie vermoed wordt, verwijs dan door naar tweede lijn voor het uitvoeren van verdere diagnostiek. (1C) [3-5,7-10]

Niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie

- Als na uitgebreide anamnese en klinisch onderzoek een niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie vermoed wordt, verwijs dan door naar tweede lijn voor verdere diagnostiek in volgende situaties: (1C) [4-5]
  - Groeiachterstand in combinatie met 1 of meer gastro-intestinale symptomen
  - 1 of meer ernstige uitgestelde reacties
  - Significant atopisch eczeem waarbij multipele voedselallergieën of kruisreacties vermoed worden door de ouders of door de zorgverlener
  - Aanhoudend vermoeden van voedselallergie door de ouders, zonder duidelijk klinisch verhaal
  - Klinisch vermoeden van meerdere voedselallergieën
- Adviseer in alle andere gevallen om koemelkeiwit uit de voeding te elimineren voor 2-6 weken en evalueer of de symptomen verbeteren: (1C) [1,4-5,7-10]
  - Als de symptomen niet verbeteren ondanks het strikte eliminatiedieet, verwijs dan het kind door naar tweede lijn voor verder onderzoek. (1C)
  - Als de symptomen verbeteren tijdens het strikte eliminatiedieet, herintroduceer dan opnieuw koemelk in de voeding. Als de symptomen terugkeren, kan de diagnose koemelkallergie gesteld worden. (1C)

Randinformatie

IgE-gemedieerde koemelkallergie

- Voor de diagnose IgE-gemedieerde koemelkallergie begint de huisarts altijd met een uitgebreide anamnese en klinisch onderzoek. [1,3-5,7-8]
- Als na anamnese en klinisch onderzoek een IgE-gemedieerde koemelkallergie vermoed wordt, verwijs dan door naar tweede lijn voor het uitvoeren van een huidpriktest of voor het bepalen van specifieke IgE-antilichamen. Deze testen zijn echter minder betrouwbaar onder de leeftijd van 6 maanden. Ze kunnen eventueel ook in eerste lijn gebeuren als de zorgverlener over voldoende expertise beschikt om deze testen uit te voeren, als het nodige materiaal beschikbaar is en als er voldoende bekwaamheid is om een mogelijke anafylactische reactie op te vangen. [3-5,7-10]
- De gouden standaard voor de diagnose van IgE-gemedieerde koemelkallergie is een dubbelblinde, placebogecontroleerde voedselchallenge, die uitgevoerd wordt in tweede lijn, onder medische supervisie. [1,3,5,7-9,11]
- Patchtesten en bepalen van specifieke IgG- en IgA- antilichamen hebben geen plaats in de diagnosestelling. [1,4-5,9,12]

Niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie

- Voor de diagnose niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie begint de huisarts altijd met een uitgebreide anamnese en klinisch onderzoek. [1,3-5,7-8]
- Eliminatiedieet en herintroductie kan in eerste lijn uitgevoerd worden, maar er wordt aanbevolen dit in samenwerking te doen met een diëtist. [4,7,12]
  - Bij kinderen die borstvoeding krijgen, adviseer de moeder op koemelkeiwit uit haar dieet te schrappen. [1,3,7,13-14]
  - Bij kinderen die flesvoeding krijgen, adviseer de ouders om de voeding de vervangen door koemelkeiwitvrije formules (zie ook aanbevelingen 'behandeling van koemelkallergie'). [1,4-5,7,9]
- Het basisprincipe van een herintroductie is starten met een lage dosis koemelk en deze stapsgewijs gaan opdrijven tot de hoeveelheid dat een kind van die leeftijd zou drinken. [3,9,12]
- Een voorbeeld van hoe zo'n herintroductie kan verlopen is als volgt:
  - Breng een druppel koemelk op de lippen en observeer een mogelijke reactie
  - Als er na 15-30 minuten geen reactie optreedt, breng dan een kleine hoeveelheid melk in de mond (vb. 2ml). Observeer of er symptomen optreden gedurende 30 minuten.
  - Als er zich geen symptomen voordoen, geef dan het kind in intervallen van 30 minuten telkens grotere hoeveelheden koemelk (vb. 10ml – 50ml – 100ml).

- Als het kind asymptomatisch blijft 2 uur na de laatste dosis koemelk, kan de herintroductie thuis verdergezet worden, mits het bijhouden van een symptoomdagboek. Een afspraak bij de behandelend arts dient gemaakt te worden om de bijgehouden symptomen te evalueren.
- Als er zich duidelijke symptomen voordoen, wordt de herintroductie stopgezet, en kan de diagnose koemelkallergie gesteld worden.

3. Behandeling

Kernboodschap

- Strikt vermijden van koemelkeiwitten in het dieet is op heden de veiligste strategie in de behandeling van koemelkallergie. (1C) [1,4-5,7-8]
- Verwijs kinderen met IgE-gemedieerde koemelkallergie door naar tweede lijn voor behandeling. (1C) [4,5]
- Kinderen met niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie kunnen in eerste lijn behandeld worden. Een strikt koemelkvrij dieet voor minstens 6 maanden wordt aanbevolen, of tot het kind de leeftijd van 9-12 maanden bereikt heeft. (1C) [1,4-5,7,13]
- Bij kinderen die borstvoeding krijgen, dient de moeder een strikt koemelkvrij dieet te volgen. Overweeg hierbij om een dagelijks supplement van 1000 mg calcium en 10 microgram vitamine D aan de moeder voor te schrijven, om nutritionele tekorten te vermijden. (1C) [4,7]
- Keuze koemelkeiwitvrije formules: [1,3-4,7-9,13,15]
  - Eerste keuze is een extensief hydrolysaat. Bij onvoldoende effect kan dit vervangen worden door een aminozuurformule. (1C)
  - Aminozuurformules kunnen wel overwogen worden als eerstelijnsbehandeling bij kinderen met zeer ernstige reacties. (1C)
  - Een extensief hydrolysaat wordt verkozen boven een sojaformule. (2C)
  - Een extensief hydrolysaat wordt verkozen boven een extensief rijsthydrolysaat. (2C)
- Onder de leeftijd van 6 maanden mag geen sojaformule gebruikt worden. (1C) [1,4,7,9,15]

Randinformatie

- Werk indien mogelijk samen met een diëtist bij het opstarten van een koemelkvrij dieet. [4,7,12]
- Geef voldoende uitleg en geef informatie mee. [4,7,12]
- Borstvoeding wordt sterk aanbevolen als eerste keuze in de behandeling van koemelkallergie. Wanneer dit niet mogelijk is, kunnen de koemelkeiwitvrije formules aangewend worden. 1,3,[7,13-14]
- Het toevoegen van LGG (Lactobacillus Rhamnosus) aan de koemelkeiwitvrije formule zou het ontwikkelen van tolerantie bij kinderen met koemelkallergie versnellen, en zou de incidentie van andere allergische manifestaties reduceren. [1,9,16-17]
- Dit zijn de huidige beschikbare extensieve hydrolysaten in België: Nutrilon Pepti 1-2®, Nutrilon Pepti Lactosevrij®, Nutramigen LGG 1-3®, Novalac Allernova AR®, Pregestimil®, Alfare® en Althera®. Huidige beschikbare aminozuurformules zijn Neocate® en Nutramigen Puramino®. Het in België beschikbaar rijsthydrolysaat is Novalac Novarice®.[18]

4. Follow-up

Kernboodschap

- Kinderen met IgE-gemedieerde koemelkallergie worden in tweede lijn behandeld en opgevolgd. (1C) [4,5]
- Kinderen met niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie kunnen in eerste lijn behandeld en opgevolgd worden. (1C) [4,5]
  - Nutritionele begeleiding wordt gegarandeerd en de groei wordt gecontroleerd met behulp van een groeigrafiek. (1C) [1-2,4,7,12]

- Nieuwe challenges worden afgesproken om te beoordelen of het kind tolerantie voor koemelkeiwitten heeft ontwikkeld. (1C) [1-2,4-5,7,19-20]

Randinformatie

Niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie

- Win advies in of verwijs door naar een diëtist voor nutritionele begeleiding en follow-up. Indien samenwerking met een diëtist onmogelijk is, volg regelmatig de lengte en het gewicht op van het kind aan de hand van een groeicurve om zo de groei en voeding te beoordelen. [1-2,4,7]
- De challenges kunnen thuis gebeuren. [2,4,7,19]

  Indicaties om de challenges uit te voeren onder supervisie in tweede lijn zijn: [2]
  - Wanneer de symptomen van koemelkallergie, voorafgaand aan het eliminatiedieet, een aanzienlijke weerslag hadden op de ademhaling of het maagdarmstelsel.
  - Indien slechts een kleine blootstelling aan koemelkeiwitten reeds symptomen gaf.
  - Astma met nood aan behandeling met inhalatoren en/of slecht gecontroleerd astma.
  - Multiple of complexe allergie.
  - Ouders die niet in staat zijn om de herintroductie uit te voeren of te begrijpen.
- Een challenge impliceert de herintroductie van koemelk in de voeding met nadien het beoordelen van de terugkeer van symptomen. Er wordt best gestart met gebakken melkproducten, deze zijn namelijk minder allergeen. [2,4,21]
- Indien symptomen terugkeren moet het eliminatiedieet verder gezet worden. Het kind moet opnieuw geëvalueerd worden na 6-12 maanden tot de leeftijd van 4 jaar. Daarna om de 1-2 jaar. [2,4,7,12,21]
- Na het bereiken van tolerantie voor minder allergene vormen, kunnen sequentieel meer allergene vormen aan de voeding toegevoegd worden. Dit kan gebeuren volgens de melkladder. [2,4,19,21]

Planning voor update

Een update van de richtlijn dient vijfjaarlijks te gebeuren.

Referenties

1. Lifschitz C, Szajewska H. Cow's milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner. Eur J Pediatr. 2015;174(2): 141-50.
2. Luyt D, Ball H, Makwana N, Green MR, Bravin K, Nasser S, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy. Clin Exp Allergy. 2014;44(5): 642-72.
3. Martorell-Aragonés A, Echeverría-Zudaire L, Alonso-Lebrero E, Boné-Calvo J, Martín-Muñoz M, Nevot-Falcó S, et al. Position document: IgE-mediated cow's milk allergy. Allergol Immunopathol (Madr). 2015;43(5): 507-26.
4. Cows' milk protein allergy in children. NICE CKS 2015. Beschikbaar via: https://cks.nice.org.uk/. Geraadpleegd 20 december 2016.
5. National Institue for Health and Care Excellence (NICE), Food allergy in children and young people. Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings: NICE Guideline [NG 116]. 2011. Beschikbaar via: https://www.nice.org.uk/guidance/cg116/resources/cg116-food-allergy-in-children-and-young-people-full-guideline3. Geraadpleegd 8 januari 2017.
6. Vandenplas Y, Dupont C, Eigenmann P, Host A, Kuitunen M, Ribes-Koninckx C, et al. A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children. Acta Paediatr 2015; 104(4): 334-339.
7. Mousan G, Kamat D. Cow's Milk Protein Allergy. Clin Pediatr (Phila) 2016; 55(11): 1054-63.

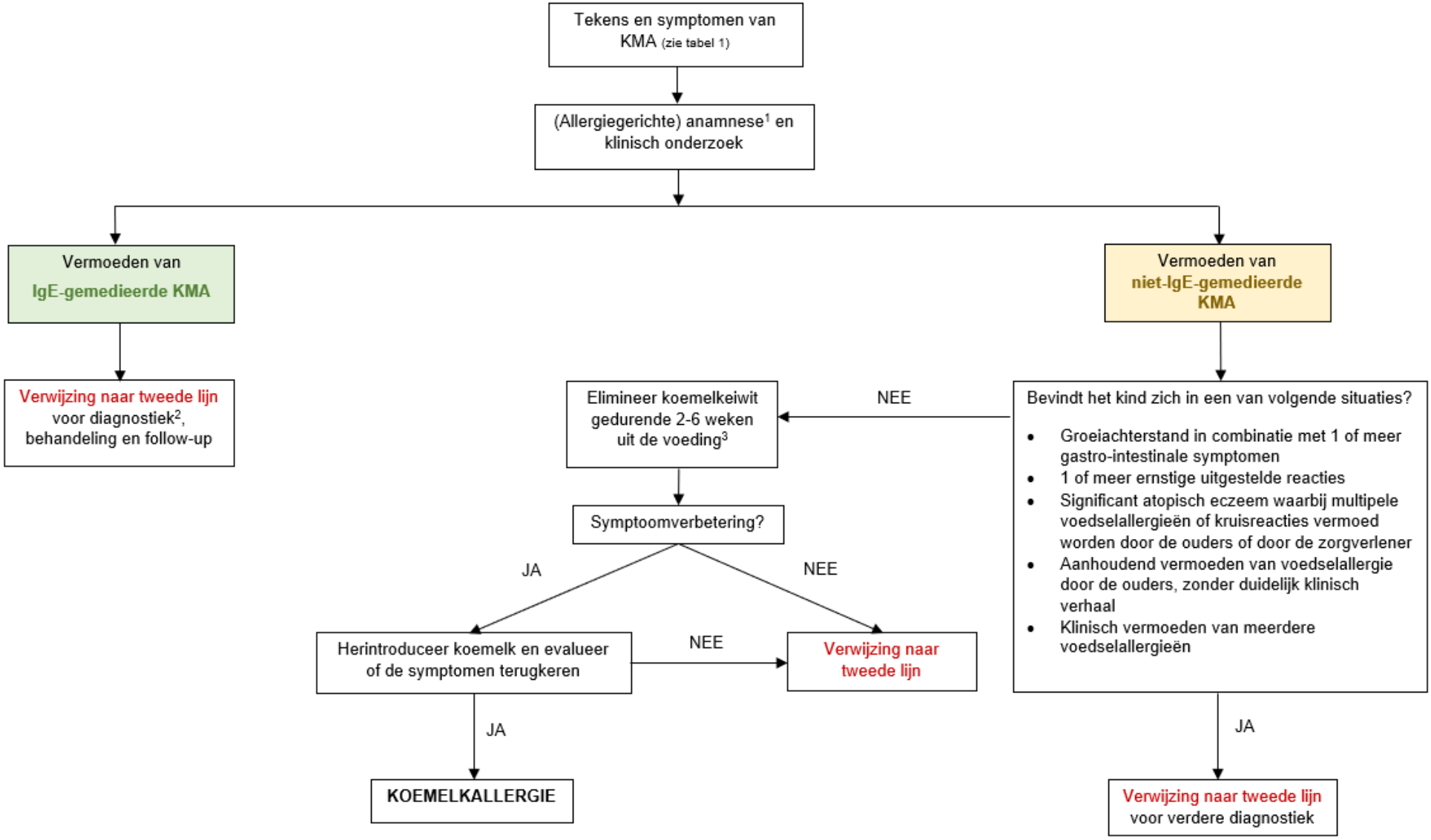
8. Fiochhi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K, et al. World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) Guidelines. Pediatr Allergy Immunol 2010; 21(21): 1-125.
9. Vandenplas Y. Prevention and Management of Cow's Milk Allergy in Non-Exclusively Breastfed Infants. Nutrients 2017; 9(7): 371.
10. Vlieg-Boerstra B, Van der Heide S. Dubbelblinde voedselprovocaties bij kinderen. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2008; 33: 16-20.
11. Cuomo B, Indirli G, Bianchi A, Arasi S, Caimmi D, Dondi A, et al. Specific IgE and skin prick tests to diagnose allergy to fresh and baked cow's milk according to age: a systematic review. Ital J Pediatr 2017; 43(1): 93.
12. Kuitunen M. Cow's milk allergy. 2017. Beschikbaar via http://www.ebm-guidelines.com/dtk/ebmg/home. Geraadpleegd 6 juni 2017.
13. Fiocchi A, Dahda L, Dupont C, Campoy C, Fierro V, Nieto A. Cow's milk allergy: towards an update of DRACMA guidelines. World Allergy Organ J. 2016;9(1): 35.
14. World Health Organization. Breastfeeding. 2018. Beschikbaar via http://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/child/nutrition/breastfeeding/en/. Geraadpleegd 20 februari 2018.
15. Vanderhoof J, Moore N, de Boissieu D. Evaluation of an Amino Acid-Based Formula in Infants Not Responding to Extensively Hydrolyzed Protein Formula. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016;63(5): 531-533.
16. Guest J, Kobayashi R, Mehta V, Neidich G. Cost-effectiveness of using an extensively hydrolyzed casein formula containing Lactobacillus rhamnosus GG in managing infants with cow's milk allergy in the US. Curr Med Res Opin. 2017;3: 1-10.
17. Berni Canani R, Di Costanzo M, Bedogni G, Amoroso A, Cosenza L, Di Scala C. Extensively hydrolyzed casein formula containing Lactobacillus rhamnosus GG reduces the occurrence of other allergic manifestations in children with cow's milk allergy: 3-year randomized controlled trial. J Allergy Clin Immunol. 2017;139(6): 1906-1913.
18. Kind en Gezin. Schema kunstvoeding december 2017. Beschikbaar via https://www.kindengezin.be/Artsen/voeding/kunstvoeding/default.jsp. Geraadpleegd 8 april 2018.
19. Dupont C. How to reintroduce cow's milk? Pediatr Allergy Immunol. 2013;24: 627-632.
20. Kansu A, Yüce A, Dalgiç, Şekerel BE, Çullu-Çokuğraş F, Çokuğraş H. Consensus statement on diagnosis, treatment and follow-up of cow's milk protein allergy among infants and children in Turkey. Turk J Pediatr. 2016;58(1): 1-11.
21. Nicolaou N, Tsabouri S, Priftis KN. Reintroduction of Cow's Milk in Milk-allergic Children. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2014;14(1): 54-62.

Lijst van auteurs en belangenvermengingen

Deze richtlijn werd geschreven in het kader van de master-na-masteropleiding tot huisarts. De auteurs zijn Paulien De Burghgraeve en Eileen Van de Putte. Er is geen sprake van belangenvermenging.

6.8. Bijlage 8: Definitieve flowchart

DIAGNOSE KOEMELKALLERGIE (KMA)



[1] Een positieve anamnese voor atopische aandoeningen bij eerstegraads verwanten ondersteunt het vermoeden van KMA.

[2] Bepaling specifiek IgE of uitvoeren van een huidpriktest. Deze testen zijn echter minder betrouwbaar onder de leeftijd van 6 maanden. Ze kunnen ook in eerste lijn gebeuren als de zorgverlener hiervoor over voldoende competenties beschikt en het nodige materiaal ter beschikking heeft. Hierna volgt meestal een voedselchallenge onder supervisie in tweede lijn.

[3] Er wordt aanbevolen dit in samenwerking met een diëtist te doen.

- Kinderen die borstvoeding krijgen: adviseer de moeder om koemelkeiwit uit haar dieet te schrappen.
- Kinderen die flesvoeding krijgen: adviseer de ouders de voeding te vervangen door een koemelkeiwitvrije formule

*Tabel 1: Symptomen en tekens van koemelkallergie, geordend volgens type koemelkallergie en orgaansysteem **

Er moet gedacht worden aan koemelkallergie bij kinderen wanneer:

➔ Het kind een of meerdere symptomen of klinische tekens heeft, vooral wanneer meerdere orgaansystemen betrokken zijn.

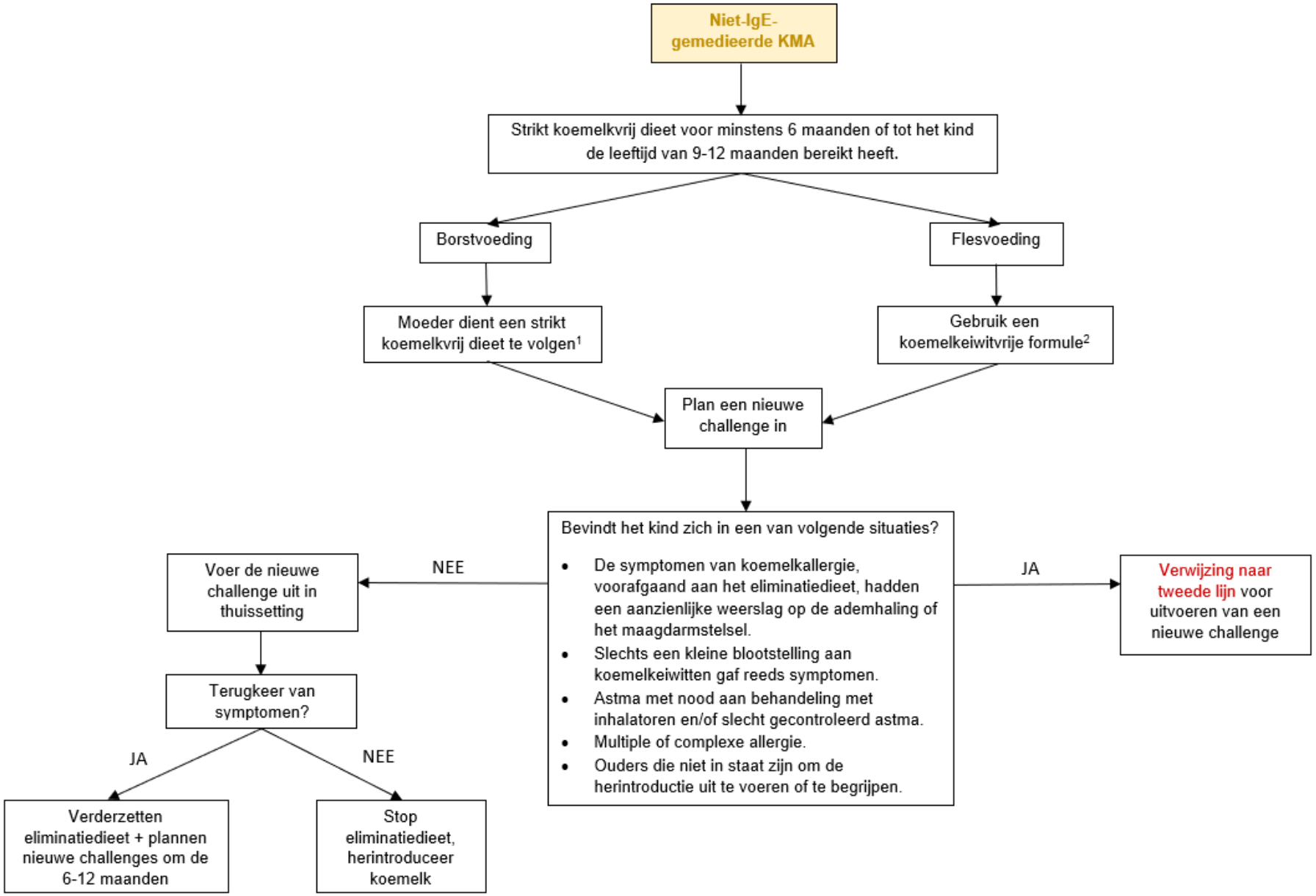
➔ De symptomen persisteren ondanks adequate behandeling voor atopisch eczeem, gastro-oesofageale reflux en/of chronisch gastro-intestinale symptomen.

Opmerking: De tabel maakt geen onderscheid in de leeftijd van het kind waarop de eerste symptomen en/of klinische tekens zich presenteren. De tabel is moeilijk bruikbaar bij heel jonge kinderen (< 3 maanden) en wordt meer bruikbaar naarmate het kind bovenstaande symptomen en/of klinische tekens vertoont op oudere leeftijd (> 3 maanden).

IgE-gemedieerde KMA	Niet-IgE-gemedieerde KMA
Snelheid ontstaan van tekens en symptomen	
Acuut, meestal binnen 20-30min, tot ten laatste 2 uren na de inname van koemelkeiwitten.	Vertraagd, 48 uren tot 1 week na de inname van koemelkeiwitten.
Huidreacties	
• jeuk • erytheem • acute urticaria (gelokaliseerd of gegeneraliseerd) • acuut angio-oedeem (meestal de lippen, het gezicht, rondom de ogen) • atopisch eczeem	• jeuk • erytheem • atopisch eczeem
Gastro-intestinaal	
• angio-oedeem van de lippen de tong of het verhemelte • orale jeuk • misselijkheid • koliekachtige abdominale pijn • braken • diarree • bloederige stoelgang • reflux	• reflux • frequente stoelgang • bloed en/of slijm in de stoelgang • abdominale pijn • kolieken • voedselweigering of aversie • constipatie • perianale roodheid • bleek en vermoeidheid • gestagneerde groei in combinatie met minstens een van bovenstaande gastro-intestinale symptomen • dysfagie
Respiratoir	
Onderste luchtwegen: • hoest • wheezing • kortademigheid • stridor Bovenste luchtwegen: • nasale jeuk • niezen • rhinorree • neuscongestie	Onderste luchtwegen: • hoest • wheezing • kortademigheid
Cardiovasculair	
• anafylaxie • hypotonie • hypotensie/shock • collaps	
Andere	
• irritabiliteit • failure to thrive	

* Noot: Deze lijst van symptomen en klinische tekens is niet volledig en het ontbreken van deze symptomen of klinische tekens sluit de diagnose van KMA niet uit.

BEHANDELING EN FOLLOW-UP NIET-IGE-GEMEDIEERDE KOEMELKALLERGIE (KMA)



[1] + overweeg hierbij de dagelijkse inname van 1000mg calcium en 10µg vitamine D door de moeder om nutritionele tekorten te vermijden.

[2] Voorkeur voor extensief hydrolysaat (Nutrilon Pepti 1-2®, Nutrilon Pepti Lactosevrij®, Nutramigen LGG 1-3®, Novalac Allernova AR®, Pregestimil®, Alfare® of Althera®). Een aminozuurformule (Neocate® of Nutramigen Puramino®) wordt voorbehouden voor ernstige reacties of onvoldoende effect van een extensief hydrolysaat. Sojaformule en een rijsthydrolysaat (Novalac Novarice®) zijn tweede keus. Bij een leeftijd < 6 maanden mag geen sojaformule gebruikt worden.