Koemelkallergie: de adaptatie van een Duodecim richtlijn

Eileen Van de Putte, Katholieke Universiteit Leuven

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

Co-promotor: Dokter Els Ide, pediatrie AZ Delta Roeselare

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

Inleiding: Het doel van deze masterproef is een adaptatie van de Duodecim richtlijn 'Cow's milk allergy', die negatief beoordeeld werd door de leescommissie van EBMPracticeNet. Koemelkallergie is de meest voorkomende vorm van voedselallergie bij kinderen jonger dan drie jaar. De klinische presentatie is variabel en geen enkel klinisch teken is pathognomonisch. Het is belangrijk om op een accurate manier de diagnose te stellen, om zo over-en onderdiagnostiek te vermijden. Koemelkallergie kan onderverdeeld worden in twee vormen, namelijk IgE-gemedieerde en niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie. Deze twee vormen hebben verschillende klinische manifestaties en diagnostische evaluaties. Er is nood aan een algemene richtlijn rond koemelkallergie, want op heden lijkt het stellen van de diagnose en het instellen van een correcte behandeling niet gemakkelijk. Het doel is om huisartsen meer vertrouwd te maken met dit onderwerp en hen tools aan te reiken om dit gemakkelijker toepasbaar te maken in de dagelijkse praktijk.

Onderzoeksvraag: In totaal werden vier klinische vragen opgesteld, waarvan er twee door mijn collega-HAIO Paulien De Burghgraeve behandeld werden in haar masterproef. Volgende twee onderzoeksvragen werden verder uitgewerkt in deze thesis:

1) Welke bijkomende onderzoeken geven ons meer diagnostische zekerheid bij kinderen met vermoeden van koemelkallergie?
2) Wat is de aangewezen behandeling van koemelkallergie bij kinderen < drie jaar?

Methodologie: De adaptatie van de Finse Duodecim richtlijn verliep gestructureerd aan de hand van de ADAPTE-procedure. Dit herzieningsproces bestond uit drie fasen. Tijdens de screeningsfase werden klinische vragen met bijhorende PIPOH-elementen opgesteld. Daarna werd een systematische zoektocht naar relevante internationale en Belgische richtlijnen ondernomen, om de gevonden informatie vervolgens te screenen aan de hand van het AGREE II-instrument. Daarna werd beslist met welke richtlijnen verder gewerkt ging worden. De meegenomen aanbevelingen werden vervolgens gewaardeerd op basis van inhoud, samenhang, courantheid en toepasbaarheid, om tenslotte te beslissen welke oorspronkelijke Duodecim aanbevelingen geadapteerd moesten worden. Tijdens de adaptatiefase werden de nieuwe aanbevelingen opgesteld en gescoord volgens GRADE. Finaal werd de nieuwe richtlijn tijdens de implementatiefase getoetst in de praktijk. Dit werd gedaan aan de hand van een peer review in de eigen seminariegroepen, gevolgd door het opstellen van een praktische flowchart die samen met de richtlijn voorgesteld werd aan een groep kinderartsen van AZ Delta. Als laatste stap werd de bruikbaarheid van de flowchart getoetst bij een aantal huisartsen door middel van een vragenlijst.

Resultaten: De screeningsfase leverde finaal drie richtlijnen op die verder meegenomen werden in het adaptatieproces. Een bijkomende literatuursearch leverde een aantal recente studies op, maar geen enkele was van hoge methodologische kwaliteit. Er werd een majeure adaptatie van de oorspronkelijke Duodecim richtlijn doorgevoerd, met als grootste reden dat in de huidige richtlijn geen onderscheid gemaakt werd tussen IgE-en niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie. Tijdens de implementatiefase werd de geadapteerde richtlijn met bijhorende flowchart globaal positief onthaald, mits een aantal opmerkingen die achteraf in rekening gebracht werden.

Discussie: Sterk punt in deze masterproef is de gestandaardiseerde en transparante manier waarop de richtlijn tot stand gekomen is, onder begeleiding van EBMPracticeNet en in samenwerking met mijn thesispartner. De feedback van de HAIO's, huisartsen en kinderartsen was een meerwaarde in het proces. Minpunten zijn de beperkte respons op de vragenlijsten en de aanwezigheid van mogelijks enkele sociaal gewenste antwoorden. De geadapteerde aanbevelingen zijn gebaseerd op zwakke wetenschappelijke evidentie.

Conclusie: De bestaande Finse richtlijn werd volledig herzien en er werd als aanvulling een praktische flowchart ontwikkeld om het geheel gemakkelijker toepasbaar te maken voor de huisarts.

Inhoud

1 Inleiding 6

2 Methodologie 7

2.1 Screeningsfase 7

2.1.1 Opstellen van de klinische vragen 7

2.1.2 Literatuursearch naar relevante richtlijnen 7

2.1.3 Screening van de gevonden richtlijnen 8

2.1.4 Waardering van de geselecteerde richtlijnen 8

2.1.5 Selectie van de aanbevelingen voor verdere adaptatie 9

2.1.6 Nazicht en feedback door de leescommissie 9

2.2 Adaptatiefase 9

2.3 Implementatiefase 9

2.3.1 Peer review 9

2.3.2 Opstellen flowchart en toetsing aan expertpanel 10

2.3.3 Feedback huisartsen 10

3 Resultaten 11

3.1 Screeningsfase 11

3.1.1 Opstellen van de klinische vragen 11

3.1.2 Literatuursearch naar relevante richtlijnen 12

3.1.3 Screening van de gevonden richtlijnen 13

3.1.4 Waardering van de geselecteerde richtlijnen 13

3.1.5 Selectie van de aanbevelingen voor verdere adaptatie 25

3.1.6 Nazicht en feedback door de leescommissie 26

3.2 Adaptatiefase 27

3.3 Implementatiefase 34

3.3.1 Peer review 34

3.3.2 Opstellen flowchart en toetsing aan expertpanel 36

3.3.3 Feedback huisartsen 37

3.4 Aanpassingen na de implementatiefase 38

3.4.1 Overzicht aanpassingen 38
3.4.2 Definitieve richtlijn 39
3.4.3 Definitieve flowchart 39
4 Discussie 40
5 Conclusie 41
6 Referenties 42
7 Bijlagen 43
7.1 Bijlage 1: matrix 43
7.2 Bijlage 2: GRADE 43
7.3 Bijlage 3: goedgekeurd protocol en gunstig advies Ethische Commissie 44
7.4 Bijlage 4: vragenlijst peer review 46
7.5 Bijlage 5: resultaten peer review 49
7.6 Bijlage 6: vragenlijst huisartsen 50
7.7 Bijlage 7: resultaten vragenlijst huisartsen 52
7.8 Bijlage 8: volledige geadapteerde richtlijn 53
7.9 Bijlage 9: flowchart koemelkallergie 57

1 Inleiding

Tijdens onze opleiding geneeskunde werden we ondergedompeld in de wereld van de Evidence-Based Medicine (EBM). Een team van professoren reikten ons een waaier aan tools aan om op een kritische en snelle manier correcte wetenschappelijke informatie te verwerven. EBMPracticeNet was één van deze kennisondersteunende instrumenten. Tot op heden gebruik ik dit elektronisch platform heel frequent. Enerzijds tijdens de consultatie om online on the spot, al dan niet met behulp van de evidence linker, goede voorlichting te geven aan de patiënt of à la minute een correct beleid in te stellen. Anderzijds om je eigen kennis op te frissen of om met behulp van de verkregen informatie een goede differentiaaldiagnose op te stellen bij een complexe casus.

EBMPracticeNet werd in 2010 opgericht, met als doel om laagdrempelig EBM aan te reiken aan de Belgische huisartsen, verpleegkundigen en kinesitherapeuten. Via dit elektronisch platform heb je naast Belgische richtlijnen ook gratis toegang tot de internationale databank met 'EBM guidelines', opgesteld door de Finse artsenvereniging Duodecim. Deze richtlijnen zijn echter tot op heden nog niet allemaal aangepast aan de Belgische zorgcontext. Sinds 2012 beoordeelt een leescommissie van EBMPracticeNet stapsgewijs de Duodecim richtlijnen op basis van kwaliteit, consistentie en toepasbaarheid. Indien een richtlijn een negatieve beoordeling krijgt, is een herziening noodzakelijk en dient de richtlijn aangepast te worden aan de Belgische context volgens de ADAPTE-procedure. (1)

Als onderdeel van deze masterproef werkte ik samen met mijn collega HAIO Paulien De Burghgraeve mee aan de adaptatie van de Duodecim richtlijn 'Cow's milk allergy'.

Koemelkallergie is de meest voorkomende vorm van voedselallergie bij kinderen jonger dan drie jaar, met een prevalentie van 2-7.5% tijdens het eerste levensjaar wereldwijd. Bij kinderen die exclusief borstvoeding krijgen, ligt deze prevalentie lager: 0.5%. (2-3) De meerderheid van de kinderen ontwikkelen symptomen voor de leeftijd van één maand. Zelden zien we een nieuwe manifestatie van symptomen na de leeftijd van één jaar. (3) De klinische presentatie van koemelkallergie is variabel en geen enkel klinisch teken is pathognomonisch. De symptomen die voorkomen bij koemelkallergie, kunnen zich ook voordoen bij andere aandoeningen, zoals gastro-oesofageale reflux, kolieken, metabole aandoeningen… (4) Het is belangrijk om op een accurate manier de diagnose te stellen, om zo over-en onderdiagnostiek te vermijden. Op die manier kunnen onnodige testen en behandelingen vermeden worden. (2-3)

Koemelkallergie is een immuunreactie op eiwitten in koemelk. Deze eiwitten kunnen afkomstig zijn van het rechtstreeks drinken van koemelk bevattende formules of kan via de borstvoedingsmelk bij het kind terecht komen. Koemelkallergie kan onderverdeeld worden in twee vormen, namelijk IgE-gemedieerde en niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie. (2-4) Deze twee vormen hebben verschillende klinische manifestaties en diagnostische evaluaties.

Wat de prognose betreft wordt gezien dat IgE-gemedieerde koemelkallergie in 53-57% van de kinderen verdwenen is tegen de leeftijd van vijf jaar, bij niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie is dat in de meerderheid van de gevallen tegen de leeftijd van twee en een half jaar. (2)

Er is nood aan een algemene richtlijn rond koemelkallergie, want op heden lijkt het stellen van de diagnose en het instellen van een correcte behandeling niet gemakkelijk. Het doel is om huisartsen meer vertrouwd te maken met het onderwerp koemelkallergie en hen tools aan te reiken om dit gemakkelijker toepasbaar te maken in de dagelijkse praktijk.

2 Methodologie

De Finse Duodecim richtlijn 'Cow's milk allergy' (5) kreeg door de redactie van EBMPracticeNet een negatieve beoordeling wat een herziening van de richtlijn noodzakelijk maakte. Dit herzieningsproces gebeurde stapsgewijs en kan onderverdeeld worden in drie fasen: de screeningsfase, de adaptatiefase en de implementatiefase.

2.1 Screeningsfase

Het doel van de eerste fase is het opstellen van wetenschappelijk correcte aanbevelingen bestemd voor de huisarts als hulpmiddel om aan goede medische praktijkvoering te doen. Daarenboven moeten ze toepasbaar zijn in de Belgische zorgcontext. Er werd vertrokken van de oorspronkelijke Engelstalige Duodecim richtlijn 'Cow's milk allergy'. (5) Als eerste stap stelden we relevante klinische vragen op en per klinische vraag werden de PIPOH-elementen bepaald. Ten tweede werd een systematische zoektocht naar relevante internationale en Belgische richtlijnen ondernomen, om de gevonden informatie vervolgens te screenen en te waarderen. Als laatste stap in deze screeningsfase werd uiteindelijk beslist of de verschillende oorspronkelijke aanbevelingen al dan niet geadapteerd hoefden te worden. Dit hele werkproces werd nauwkeurig bijgehouden in een matrix, die na het doorlopen van deze vijf stappen kritisch nagelezen werd door de leescommissie van EBMPracticeNet (zie bijlage 1: matrix).

2.1.1 Opstellen van de klinische vragen

Een richtlijn moet een antwoord kunnen bieden op een vraag die een arts zich in de dagdagelijkse praktijk stelt. In deze stap werden concrete klinische vragen opgesteld aan de hand van het PIPOH-principe. In deze afkorting staat de P voor 'patient population/ disease characteristics', I voor 'intervention(s) of interest', P voor 'professionals targeted by the guideline', O voor 'outcomes and endpoints to be taken into consideration' en H voor 'healthcare setting and context'. Het bepalen van deze PIPOH-elementen als basis voor een klinische vraag was belangrijk, omdat ze in de volgende fase gebruikt werden om relevante zoektermen te definiëren voor de literatuursearch.

2.1.2 Literatuursearch naar relevante richtlijnen

In januari 2017 werd op basis van de gedefinieerde klinische vragen een systematische literatuurzoektocht uitgevoerd naar relevante richtlijnen. Hierbij werd aan de hand van MeSH termen (Medical Subject Headings) gezocht in bestaande internationale databases van richtlijnen. Daarnaast werd ook gezocht naar relevante Belgische literatuur. De Mesh termen werden geformuleerd vertrekkende vanuit de opgestelde PIPOH-elementen.

Volgende databases werden nagekeken: Guidelines International Network (GIN), National Guideline Clearinghouse (NGC), NHS Evidence, Trip Database, Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE), Hoge Gezondheidsraad (HGR), Minerva, Farmaka, Rijksinstituut voor ziekte- en invaliditeitsverzekering (RIZIV), Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI), Federale Overheidsdienst Gezondheidszorg (FOD).

Onderstaande Mesh termen werden gebruikt: 'cow's milk allergy', 'milk allergy', 'milk hypersensitivity', 'food allergy', 'protein intolerance', 'koemelkallergie', 'voedselallergie' en 'koemelk'.

De bekomen resultaten werden aan een ruwe selectie onderworpen op basis van vooraf gedefinieerde inclusie- en exclusiecriteria. Richtlijnen van organisaties met een gekende hoge kwaliteit primeerden.

2.1.3 Screening van de gevonden richtlijnen

In deze fase vond een verdere selectie plaats van de weerhouden richtlijnen uit de vorige stap. Hierbij beoordeelden we vooral de kwaliteit van de richtlijn. Dit werd gedaan via een snelle toetsing aan de hand van de items 7,9 en 23 van AGREE II. (6)

2.1.4 Waardering van de geselecteerde richtlijnen

In deze stap werden de weerhouden richtlijnen afzonderlijk beoordeeld naar kwaliteit, courantheid, consistentie en toepasbaarheid. Hiervoor moesten vijf opeenvolgende stappen doorlopen worden.

2.1.4.1 Evaluatie van de richtlijnen met AGREE II

De geselecteerde richtlijnen werden beoordeeld aan de hand van AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation). (6) Het AGREE-instrument is een hulpmiddel om de kwaliteit van richtlijnen te beoordelen en bestaat uit 23 items waaraan een score moet toegekend worden. Deze items zijn onderverdeeld in zes grote domeinen: onderwerp en doel, betrokkenheid van belanghebbenden, methodologie, helderheid en presentatie, toepassing en onafhankelijkheid van de opstellers. Per item kan een score van één tot zeven gegeven worden. Op het einde werd een algemeen oordeel over de richtlijn gegeven. Zowel mijn thesispartner als mezelf kenden individueel per geselecteerde richtlijn alle scores toe, om dan onze gegeven scores met elkaar te vergelijken. Bij verschillende meningen werd onderling overlegd om tot een consensus te komen. Deze onafhankelijke scoring had als doel om enkel de kwaliteitsvolle richtlijnen mee te nemen in het verdere adaptatieproces.

2.1.4.2 Inventarisatie van de inhoud van de aanbevelingen

Voor elke richtlijn werden per klinische vraag de bijhorende aanbevelingen overzichtelijk opgelijst in de matrix. Per aanbeveling werd het gevonden niveau van evidentie en graad van aanbeveling genoteerd. Deze stap liet ons toe om het overzicht te bewaren tussen de verschillende aanbevelingen en gaf ons de mogelijkheid om ze onderling met elkaar te vergelijken.

2.1.4.3 Waardering van de aanbevelingen op samenhang

In deze stap werd nagegaan of de beschrijving van de onderliggende evidentie overeenkomt met de geformuleerde aanbeveling. Met andere woorden: is er consistentie? Hierbij keken we vooral de beschreven zoekstrategie en, indien aanwezig, de evidentietabellen van de richtlijn na.

2.1.4.4 Waardering van de aanbevelingen op courantheid

Het is belangrijk om te evalueren of de richtlijn gebaseerd is op recente literatuur. De publicatiedatum van de gebruikte bronnen werd nagekeken en er werd ook nagegaan of er geen update beschikbaar was van de gevonden richtlijnen. Vervolgens werd een nieuwe literatuursearch gedaan naar artikels verschenen na de publicatiedatum van de richtlijn en werd geëvalueerd of er daar belangrijke relevantie informatie in vermeld stond die nog niet in de richtlijn opgenomen was, of die de gevonden aanbevelingen compleet tegensprak. Voor deze systematische zoektocht bepaalden we eerst per klinische vraag de PICO-elementen (Patient, Intervention, Comparison, Outcome), die dan wederom omgezet werden in Mesh termen. De database van Cochrane, de MEDLINE database (Pubmed) en de Trip database werden voor deze search geconsulteerd.

2.1.4.5 Waardering van de aanbevelingen op toepasbaarheid

Als laatste stap is het heel belangrijk om te beoordelen of de geformuleerde aanbevelingen toepasbaar zijn in de Belgische zorgcontext. Want wat zijn we met een aanbeveling als deze hier niet bruikbaar is? Er werd kritisch nagedacht over kostprijs, nodige expertise van de zorgverleners, praktijkorganisatie… De bedenkingen werden zorgvuldig genoteerd in de matrix.

2.1.5 Selectie van de aanbevelingen voor verdere adaptatie

Op basis van alle bekomen informatie uit onze evaluaties werd besloten of de aanbevelingen uit de oorspronkelijke Duodecim richtlijn al dan niet aangepast moesten worden. Er werd aangegeven welke aanbevelingen uit de weerhouden richtlijnen meegenomen werden in het verdere adaptatieproces.

2.1.6 Nazicht en feedback door de leescommissie

Na het doorlopen van alle bovenvermelde stappen stuurden we onze matrix door naar de leescommissie van EBMPracticeNet. Dit diende als tussentijdse controle op het werkproces. Een aantal maanden later kregen we feedback.

2.2 Adaptatiefase

We komen terug bij onze oorspronkelijke Duodecim richtlijn. In deze fase werden de aanbevelingen uit de oorspronkelijke richtlijn die een verschil vertonen met de inhoud en evidentie van de aanbevelingen uit onze referentierichtlijnen geadapteerd. Indien de aanbevelingen uit de matrix met de bijhorende analyse overeenkwamen met de aanbevelingen van Duodecim, mocht deze tekst ongewijzigd blijven. In de matrix werd nauwgezet bijgehouden op grond van welke evidentie eventuele aanpassingen doorgevoerd werden. Toepasbaarheid van de aanbeveling en extra aanvullende informatie om de inhoud duidelijker te maken werden mee in rekening genomen.

Vervolgens kenden we aan elke geadapteerde aanbeveling een kwaliteit van bewijs en een graad van aanbeveling toe. Dit werd gedaan aan de hand van GRADE (bijlage 2). Dit is een methode om op een uniforme manier een idee te krijgen over de sterkte van de aanbeveling alsook over de kwaliteit van de onderliggende evidentie. Kwaliteit van bewijs wordt aangegeven met een letter (A, B of C) en de graad van aanbeveling met een cijfer (1 of 2).

Om tot deze GRADE te komen, werden opnieuw een aantal stappen in de matrix doorlopen. We gingen na of een niveau van evidentie vermeld was bij de weerhouden richtlijnen, indien niet werd gekeken welke studies de aanbeveling onderbouwden en of deze studies al dan niet van goede kwaliteit waren. Er werd nagegaan of de voor-en nadelen van de aanbeveling in balans waren en er werd een evaluatie gemaakt naar de waarde, de kosteneffectiviteit en de toepasbaarheid van de aanbeveling.

Finaal werd een eerste versie van onze geadapteerde richtlijn uitgeschreven, en werden alle voorgaande stappen nogmaals voorgelegd aan de leescommissie van EBMPracticeNet.

2.3 Implementatiefase

De laatste fase van het proces is de implementatiefase. In deze fase gingen we de opgestelde richtlijn gaan toetsen in de praktijk. Eerst deden we een peer review in onze seminariegroepen, daarna stelden we vanuit onze richtlijn een praktische flowchart op die we samen met de richtlijn besproken met een groep kinderartsen, om dan als laatste stap de flowchart voor te leggen aan huisartsen. Vooraleer we met deze fase van start konden gaan, moesten we goedkeuring krijgen van de ethische commissie (bijlage 3).

2.3.1 Peer review

Eerst werd onze geadapteerde richtlijn voorgelegd aan een groep gebruikers om opmerkingen te geven over de geformuleerde aanbevelingen. We stelden elk in onze eigen seminariegroep de nieuwe richtlijn voor en gaven de aanwezige HAIO's een korte vragenlijst mee over deze nieuwe aanbevelingen (bijlage 4). We gingen hierin vooral na of de opgestelde richtlijn duidelijk was, of de richtlijn structureel overzichtelijk was en of er algemene opmerkingen waren. We polsten ook of de lezers van de richtlijn de aanbevelingen al dan niet zouden volgen in de dagelijkse praktijk.

2.3.2 Opstellen flowchart en toetsing aan expertpanel

In een volgende stap stelden we een praktische flowchart op, vertrekkende vanuit onze aanbevelingen. De diagnostische work up en behandeling van koemelkallergie is niet gemakkelijk. Het maken van deze overzichtelijke flowchart had als doel om deze moeilijke materie op een begrijpelijke en schematische manier aan te bieden aan de huisarts.

De eerste versie van onze flowchart werd samen met de richtlijn door middel van een presentatie voorgelegd aan de kinderartsen van AZ Delta te Roeselare. We wilden vooral toetsen naar correctheid van inhoud van onze aanbevelingen en bruikbaarheid van de flowchart. In totaal waren zeven kinderartsen en twee verpleegkundigen aanwezig op het overlegmoment. De volledige flowchart werd stap per stap overlopen en de kinderartsen gaven nauwgezet hun feedback. Met deze terugkoppeling deden we de nodige aanpassingen aan de aanbevelingen en de flowchart.

2.3.3 Feedback huisartsen

De eigenlijk beoogde gebruikers van onze richtlijn en flowchart zijn huisartsen. In deze laatste fase wilden we aan de hand van een korte vragenlijst toetsen of de huisartsen de opgestelde flowchart een handige tool vonden en of ze er beroep zouden op doen in de dagelijkse praktijk indien ze in aanraking komen met een patiënt met een vermoeden van koemelkallergie (bijlage 6).

Onze doelgroepen waren zowel huisartsen als HAIO's. De enquête werd via mail verspreid naar 43 huisartsen en HAIO's.

3 Resultaten

3.1 Screeningsfase

3.1.1 Opstellen van de klinische vragen

Na het lezen van de originele Duodecim richtlijn werd besloten dat we wilden verder werken rond de volgende subthema's: diagnose, behandeling en follow-up van koemelkallergie. Er werden vier concrete klinische vragen opgesteld:

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 < drie jaar?
4) Hoe gebeurt de follow-up van kinderen met koemelkallergie (behandeld met X)?

Vervolgens verdeelden we onderling de klinische vragen. Vraag twee en drie worden in deze thesis verder uitgewerkt, vraag één en vier worden verder besproken in de thesis van mijn collega HAIO Paulien De Burghgraeve.

Als volgende stap bepaalde ik voor mijn klinische vragen de PIPOH-elementen. Dit moest fungeren als hulp om relevante zoektermen te formuleren voor de literatuursearch in de volgende fase.

TABEL 1: Overzicht van de PIPOH-elementen van mijn weerhouden klinische vragen

Geselecteerde klinische vraag 1: Welke bijkomende onderzoeken geven ons meer diagnostische zekerheid bij kinderen met vermoeden van koemelkallergie?	
Patient/Population	Kinderen met vermoeden van koemelkallergie
Interventions	Diagnostische onderzoeken
Professionals	Huisarts
Outcomes	Zekerheidsdiagnose van koemelkallergie
Healthcare Setting	Eerstelijnsgeneeskunde

Geselecteerde klinische vraag 2: Wat is de aangewezen behandeling van koemelkallergie bij kinderen < drie jaar?	
Patient/Population	Kinderen met vastgestelde koemelkallergie
Interventions	Behandeling
Professionals	Huisarts
Outcomes	Verbetering van de symptomen met zo weinig mogelijk nevenwerkingen
Healthcare Setting	Eerstelijnsgeneeskunde

3.1.2 Literatuursearch naar relevante richtlijnen

Na een ruwe selectie op basis van taal, inhoud van de abstract en beschikbaarheid hielden we na de literatuursearch beschreven in de sectie 'Methodologie' vijftien bruikbare zoekresultaten over. Volgende inclusiecriteria werden gehanteerd: artikels in het Engels of Nederlands, inhoudelijk relevante literatuur met betrekking tot onze klinische vragen en artikels beschikbaar in België. Je kan alles terugvinden in de matrix (bijlage 1).

TABEL 2: Zoektocht naar relevante richtlijnen

Geconsulteerde databank	Zoektermen	Aantal hits	Commentaar (korte toelichting bij ruwe selectie)
GIN	Cow's milk allergy	3	De 3 bekomen resultaten zijn enkel beschikbaar in het Chinees --> Geen enkele weerhouden
	Milk allergy	6	De bekomen resultaten zijn in het Chinees en/of niet-relevant --> Geen enkele weerhouden
	Milk hypersensitivity	0	/
	Food allergy	9	Selectie op basis van inhoud: kinderpopulatie, Engels en Nederlands, specifieke aanbeveling over koemelkallergie --> **2 resultaten weerhouden**
	Protein intolerance	0	/
NGC	Cow's milk allergy	8	5 inhoudelijk-niet relevante resultaten --> **3 resultaten werden weerhouden**
	Milk allergy	31	Dezelfde resultaten zoals bij 'Cow's milk allergy' werden weerhouden, alle andere resultaten waren inhoudelijk niet-relevant
	Milk hypersensitivity	6	Geen inhoudelijk relevante resultaten
	Food allergy	181	Zoekactie te breed, veel resultaten waren inhoudelijk niet-relevant. De enige relevante resultaten werden reeds weerhouden (cfr supra)
	Protein intolerance	48	Zoekactie te breed, veel resultaten waren inhoudelijk niet-relevant. De enige relevante resultaten werden reeds weerhouden (cfr supra)
NHS Evidence	Cow's milk allergy	241	Zoekactie te breed --> Guidance Filter aangevinkt --> 58 resultaten. Vele resultaten enkel beschikbaar in Groot- Brittannië, een aantal resultaten werden via bovenstaande MESH-termen reeds bekomen. Daarnaast veel niet-relevante zoekresultaten --> **5 resultaten werden weerhouden**
	Milk allergy	829	Zoekactie te breed
	Milk hypersensitivity	725	Zoekactie te breed --> Guidance Filter aangevinkt --> 143 resultaten. Geen andere relevante resultaten weerhouden.
	Food allergy	1456	Zoekactie te breed --> Guidance Filter aangevinkt --> 428 resultaten. Geen andere relevantie resultaten weerhouden.
Trip Database	Cow's milk allergy	1538	Zoekactie te breed --> Guidelines Filter aangevinkt --> 53 resultaten. Een aantal resultaten opnieuw enkel beschikbaar in Groot-Brittannië, alsook veel inhoudelijk niet-relevante resultaten. Later konden we aan de 2 artikels van Prodigy door middel van een wachtwoord. Finaal werden **3 bijkomende resultaten weerhouden**
	Milk allergy	3733	Zoekactie te breed --> Zoekterm vernauwd naar 'Milk allergy infants' --> 1540 resultaten. Zoekterm verder vernauwd tot 'Milk allergy infants guideline' --> 541 resultaten. Uiteindelijk werden op basis van inhoud nog **2 nieuwe resultaten weerhouden**
KCE	Koemelkallergie	0	/
	Voedselallergie	1	Niet-relevant resultaat
HGR	Koemelkallergie	0	/
	Voedelallergie	4	2 adviezen gaande over voedselallergie, maar bieden geen antwoord op onze klinische vragen
Minerva	Koemelkallergie	0	/
	Voedingsallergie	1	Niet-relevant resultaat
Farmaka	Koemelkallergie	0	/
	Voedselallergie	0	/
RIZIV	Koemelkallergie	0	/
	Voedselallergie	0	/
	Koemelk	4	Niet-relevante resultaten
BCFI	Koemelkallergie	0	/
	Voedselallergie	0	/
FOD Volksgezondheid	Koemelkallergie	1	Niet-relevant resultaat
	Voedselallergie	2	Niet-relevante resultaten

In tweede tijd werden nogmaals negen zoekresultaten geëxcludeerd. Alles ouder dan 2010 werd uitgesloten, twee zoekresultaten handelden over dezelfde richtlijn en een aantal zoekresultaten boden bij dieper nalezen toch geen antwoord op onze klinische vragen. Vijf gevonden richtlijnen gingen inhoudelijk over voedselallergie in het algemeen en niet specifiek over koemelkallergie. Ze boden dus geen specifiek antwoord op onze klinische vragen. Hiervan weerhielden we toch één richtlijn, namelijk de NICE-richtlijn over voedselallergie. (7) Dit omwille van twee redenen: enerzijds is het een artikel van een organisatie met een gekende hoge kwaliteit, anderzijds is de evidentie van een andere weerhouden richtlijn (8) grotendeels gebaseerd op deze NICE-richtlijn. Daarom namen we hem mee in het verdere verloop van het adaptatieproces. Uiteindelijk hielden we zes relevante richtlijnen over die we aan een diepere screening onderworpen.

3.1.3 Screening van de gevonden richtlijnen

In deze fase werd nog één artikel (9) uitgesloten, omdat het onvoldoende scoorde op de items 7, 9 en 23 van AGREE II en omdat het een 'medical position paper' was en geen richtlijn. Finaal hielden we vijf richtlijnen over die een relevant antwoord boden op onze vier klinische vragen en waarmee we verder gingen naar de volgende stap.

TABEL 3: Screening van de gevonden richtlijnen

	Richtlijn	Organisatie	Publicatiejaar
1	BSACI-guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy (10)	SOCC/BSACI^	2014
2	World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cows Milk Allergy (DRACMA) Guidelines (11)	WAO	2010
3	Richtlijn Diagnostiek van Koemelkallergie bij Kinderen in Nederland (12)	NVK°	2012
4	Food allergy in children and young people. Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings (7)	NICE²	2011
5	NICE Clinical Knowledge Summaries: Cow's milk protein allergy in Children (8)	Clarity Informatics/ CKS	2015
~~6~~	~~Diagnostic Approach and Management of Cow's-Milk Protein Allergy in Infants and Children: ESPGHAN GI Committee Practical Guideline~~ (9)	ESPGHAN*	~~2012~~

^ British Society for Allergy & Clinical Immunology
° Nederlandse vereniging voor kindergeneeskunde
² National Institute for Health and Care Exellence
* European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition

3.1.4 Waardering van de geselecteerde richtlijnen

3.1.4.1 Evaluatie van de richtlijnen met AGREE II

De individuele toekenning van de scores aan de vijf overblijvende richtlijnen kan je uitgebreid terugvinden in onze matrix onder 'stap 4.1. Beoordeel geselecteerde richtlijnen met AGREE II' (bijlage 1). Hieronder vind je een beknopt overzicht van de globale score die we toekenden aan elke richtlijn. De maximaal mogelijke score is 161 punten.

- BSACI-guideline for the diagnosis and management of cow's milk allergy (10)

Algemene beoordeling	**102**	**100**	Opmerkingen
Sterk aanbevolen			Dankzij de extra beschikbare manual is dit een behoorlijke richtlijn. Jammer genoeg is niet alle info terug te vinden zoals vooropgesteld in de manual. Indien de details wel terug te vinden zouden zijn, zou de richtlijn veel hoger kunnen scoren. Er waren geen evidentietabellen beschikbaar, we vroegen ze op per mail, we kregen echter geen antwoord.
Aanbevolen (met beperkingen/wijzigingen)	X	X	
Niet aanbevolen			
Onzeker			

- World Allergy Organization (WAO) Diagnosis and Rationale for Action against Cows Milk Allergy (DRACMA) Guidelines (11)

Algemene beoordeling	**117**	**118**	Opmerkingen
Sterk aanbevolen	X	X	Enkel sectie 9,14 en 18 van deze richtlijn bevat aanbevelingen, de rest is vooral randinformatie. Deze drie secties zijn van goede wetenschappelijke kwaliteit. De aanbevelingen handelen alleen maar omtrent diagnose en behandeling, bijgevolg zal deze richtlijn enkel verder gebruikt worden met betrekking tot klinische vraag twee en drie. Dit zijn de vragen die in deze thesis verder behandeld worden.
Aanbevolen (met beperkingen/wijzigingen)			
Niet aanbevolen			
Onzeker			

- Richtlijn Diagnostiek van Koemelkallergie bij Kinderen in Nederland (12)

Algemene beoordeling	**122**	**128**	Opmerkingen
Sterk aanbevolen	X	X	Er wordt goed gescoord op de meeste onderdelen.
Aanbevolen (met beperkingen/wijzigingen)			
Niet aanbevolen			
Onzeker			

- Food allergy in children and young people. Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings (7)

Algemene beoordeling	**141**	**143**	Opmerkingen
Sterk aanbevolen	X	X	Heel goede, kwaliteitsvolle richtlijn. Scoort heel hoog op AGREE. Er wordt aan quasi alle voorwaarden voldaan. Naast de richtlijn op zich zijn ook een draaiboek en vier appendices beschikbaar met alle gewenste informatie omtrent de totstandkoming van de richtlijn. De puntjes die hier verloren zijn, zijn vooral toe te schrijven aan het feit dat er soms in de bijhorende manual vermeld wordt hoe een bepaalde stap in het algemeen gebeurt, maar dan niet terug te vinden is in de specifieke richtlijn zelf.
Aanbevolen (met beperkingen/wijzigingen)			
Niet aanbevolen			
Onzeker			

- NICE Clinical Knowledge Summaries: Cow's milk protein allergy in Children (8)

Algemene beoordeling	**99**	**99**	Opmerkingen
Sterk aanbevolen			Deze richtlijn is afkomstig van een organisatie met gekende hoge kwaliteit (NICE CKS). De uitgebreide 'CKS process manual' beschrijft hoe ze in het algemeen te werk gaan bij het opstellen van hun richtlijnen. Nochtans scoort de richtlijn niet goed op basis van het AGREE-instrument. Vermoedelijk zou de richtlijn veel hoger scoren indien alle data van A tot Z voor handen zouden zijn. Je kan wel aannemen dat de stappen beschreven in het algemeen draaiboek doorlopen zullen zijn, maar omdat het in de richtlijn zelf niet altijd terug te vinden is, scoort deze richtlijn minder op die specifieke criteria van het AGREE-instrument.
Aanbevolen (met beperkingen/wijzigingen)	X	X	
Niet aanbevolen			
Onzeker			

Na deze diepere screening besloot ik om verder te werken met drie van de vijf richtlijnen in de verdere adaptatie. De BSACI-richtlijn (10) werd uitgesloten omwille van de mindere score op het AGREE-instrument en omdat de inhoud grotendeels overeenkwam met de aanbevelingen in de DRACMA-richtlijn (11) en in de CKS-richtlijn (8). Er werd ook frequent gerefereerd naar de DRACMA-richtlijn (11) in de BSACI-richtlijn (10). De CKS-richtlijn (8) scoorde niet zo goed op het AGREE-instrument, maar nam ik toch mee in de volgende stappen. 'Clinical knowledge summaries' hebben het NICE-accredited label en zijn samenvattingen over een onderwerp die belangrijk zijn in de eerstelijnsgeneeskunde. De CKS 'Cow's milk protein allergy in children' is gebaseerd op de NICE-richtlijn omtrent voedselallergie (7). Bijgevolg werd ook deze meegenomen in het verdere proces. Ondanks de hoge score op het AGREE-instrument werd de Nederlandstalige richtlijn niet meegenomen. Een aantal aanbevelingen omtrent de diagnostiek van koemelkallergie m.b.t. de eerste lijn waren nog niet geautoriseerd en waren bijgevolg nog niet van kracht. De richtlijn beroept zich voornamelijk op de DRACMA-richtlijn (11) en de NICE-richtlijn (7). Van hieruit zijn ze vertrokken om een evidence based instrument te ontwikkelen voor de diagnostiek van koemelkallergie bij kinderen specifiek in Nederland. Deze richtlijn was dus al concreet toegespitst op de gezondheidszorg in Nederland, terwijl de DRACMA-richtlijn en de NICE-richtlijn algemene aanbevelingen formuleerden die nog kunnen aangepast werden aan de per land verschillende omstandigheden, afhankelijk van het gezondheidszorgsysteem. (12)

3.1.4.2 Inventarisatie van de inhoud van de aanbevelingen

In de drie weerhouden richtlijnen werd gezocht naar een antwoord op mijn twee klinische vragen, per aanbeveling werd de graad van aanbeveling en de onderliggende evidentie opgezocht. Ook de aanbevelingen uit de oorspronkelijke Duodecim richtlijn werden opgelijst.

Klinische vraag: welke bijkomende onderzoeken geven ons meer diagnostische zekerheid bij kinderen met vermoeden van koemelkallergie?

➔ Duodecim cow's milk allergy (5)

Aanbevelingen	Graad van aanbeveling	Niveau van evidentie
Diagnosis is based on elimination–challenge testing. Diagnostic criteria: 1. Symptoms suggesting cow's milk allergy appear on a cow's milk protein-containing diet (in breast-fed children, dairy products in the mother's diet may rarely be the cause). 2. Symptoms disappear orare essentially alleviated on (diagnostic) elimination of these products from the diet, but this is not sufficient for the diagnosis, as only some of the patients get symptoms during later exposure. 3. Any home reintroductions with positive results are confirmed by symptom reappearance on (diagnostic) clinical challenge that is performed under medical supervision (same symptoms with same time delay; a symptom diary should be used for evaluating changes in symptoms). 4. Infections and lactose intolerance are excluded. - Infection is a rare cause of prolonged diarrhoea; however, they may aggravate skin symptoms - Repeated courses of antimicrobial drugs may sustain a recurring/continuous diarrhoea. - Lactose intolerance is rare in preschool children.	Niet vermeld	Niet vermeld
Laboratory tests play a secondary role in the diagnostic work-up.	Niet vermeld	Niet vermeld
Skin prick test and specific IgE test for milk are too sensitive but not specific enough.	Niet vermeld	Niet vermeld
Epicutaneous tests and anti-milk IgG or IgA antibody assays have no place in the diagnostics.	Niet vermeld	Niet vermeld

➔ Diagnosis and Rationale for Action against Cows Milk Allergy (DRACMA) Guidelines (11)

Aanbevelingen rond huidpriktest in vergelijking met orale voedselprovocatie	Graad van aanbeveling	Niveau van evidentie
In settings where oral food challenge is considered a requirement for making a diagnosis of IgE-mediated CMA, we	Sterk	Zeer laag

recommend using oral food challenge with cows milk as the only test without performing a skin prick test as a triage or an add-on test to establish a diagnosis		
In settings where oral food challenge is not considered a requirement in all patients suspected of IgE-mediated CMA, in patients with high pretest probability of CMA we suggest using a skin prick test with a cut-off value of ‡3 mm as a triage test to avoid oral food challenge in those in whom the result of a skin prick test turns out positive	Zwak	Laag
In settings where oral food challenge is not considered a requirement in all patients suspected of IgE-mediated CMA, in patients with an average pretest probability of CMA we suggest using an oral food challenge test with cow s milk as the only test without performing a skin prick test with a cut-off value of ‡3 mm as a triage or an add-on test to establish a diagnosis	Sterk	Zeer laag
In settings where oral food challenge is not considered a requirement in all patients suspected of IgE-mediated CMA, in patients with low pretest probability of CMA we suggest using a skin prick test with a cut-off value of ‡3 mm as a triage test to avoid oral food challenge in those in whom the result of a skin prick test turns out negative	Zwak	Laag
Aanbevelingen rond specifiek IgE-bepaling in bloed in vergelijking met orale voedselprovocatie	Graad van aanbeveling	Niveau van evidentie
In practice settings where an oral food challenge is a requirement in all patients suspected of IgE-mediated CMA, we recommend using oral food challenge with cows milk as the only test without measuring a cows milk-specific IgE level as a triage or an add-on test to establish a diagnosis	Sterk	Laag
In settings where oral food challenge is not a requirement, in patients with a high pretest probability of IgE-mediated CMA we suggest using cow s milk-specific IgE with a threshold of 0.7 IU/L to avoid oral food challenge if a result of milk-specific IgE turns out positive	Zwak	Laag
In settings where oral food challenge is not a requirement in all patients suspected of IgE-mediated CMA, in patients with an average pretest probability of IgE-mediated CMA we suggest using an oral food challenge test with cows milk as the only test without measuring milk-specific IgE as a triage or an add-on test to establish a diagnosis	Zwak	Laag
In practice settings where oral food challenge is not a requirement in all patients suspected of IgE-mediated CMA, in patients with low pretest probability of IgE-mediated CMA we suggest using milk-specific IgE measurement with a cut-off value of ‡0.35 IU/L as a triage test to avoid oral food challenge in those in whom the result of milk-specific IgE turns out negative	Zwak	Laag
Aanbevelingen rond specifiek IgE-bepaling in bloed in vergelijking met OFC bij patiënten met reeds een positieve/negatieve huidpriktest.	Graad van aanbeveling	Niveau van evidentie
In patients with a low initial probability of IgE-mediated CMA, who have a positive result of skin prick test (‡3 mm), we suggest oral food challenge rather than measuring cows milkspecific IgE level with a cut-off value of ‡0,35 IU/L	Zwak	Laag
In patients with a an average or high initial probability of IgE-mediated CMA, who have a positive result of skin prick test (‡3 mm), we suggest measurement of cows milk-specific IgE with a cut-off value of ‡0.35 IU/L to avoid food challenge test in those in whom the result of milk-specific IgE turns out positive	Zwak	Laag
In patients with a low initial probability of IgE-mediated CMA, who have a negative result of a skin prick test, we recommend measuring cows milk-specific IgE level as a triage test to avoid food challenge test in those in whom the result of milk-specific IgE turns out negative	Zwak	Laag
In patients with an average initial probability of IgE-mediated CMA, who have a negative result of a skin prick test, we suggest oral food challenge rather than measuring cow s milkspecific IgE level	Zwak	Laag
In patients with a high initial probability of IgE-mediated CMA, who have a negative result of a skin prick test, we recommend oral food challenge rather than measuring cow s milk-specific IgE-level	Sterk	Laag

➔ NICE Clinical Knowledge Summaries: Cow's milk protein allergy in Children (8)

Aanbevelingen vermoeden IgE-gemedieerde koemelkallergie	Graad van aanbeveling	Niveau van evidentie
If immunoglobulin E (IgE)-mediated cows' milk protein allergy is suspected following an allergy focused clinical history: Refer to secondary or specialist care (according to local protocol) for a skin prick and/or specific IgE antibody blood test (previously known as a RAST test) if there is: -Faltering growth in combination with one or more of the gastrointestinal symptoms described in Table 1 (cfr randinformatie) -One or more acute systemic reactions. -One or more severe delayed reactions. -Confirmed IgE-mediated food allergy and concurrent asthma. -Significant atopic eczema where multiple or cross-reactive food allergies are suspected by the parent or carer. -Persisting parental suspicion of food allergy (especially in children with difficult or perplexing symptoms) despite a lack of supporting history. -Clinical suspicion of multiple food allergies.	Niet vermeld	Niet vermeld
Consider referring all other children to secondary or specialist care (according to local protocol) for a skin prick and/or specific IgE antibody blood test.	Niet vermeld	Niet vermeld

Aanbevelingen vermoeden niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie	Graad van aanbeveling	Niveau van evidentie
If non-immunoglobulin E (IgE)-mediated cows' milk protein allergy is suspected following an allergy focused clinical history: Consider referral to secondary or specialist care if there is: -Faltering growth in combination with one or more of the gastrointestinal symptoms described in Table 1 (cfr randinformatie) -One or more acute systemic reactions. -One or more severe delayed reactions. -Significant atopic eczema where multiple or cross-reactive food allergies are suspected by the parent or carer. -Persisting parental suspicion of food allergy (especially in children with difficult or perplexing symptoms) despite a lack of supporting history. -Clinical suspicion of multiple food allergies.	Niet vermeld	Niet vermeld
If referral is not indicated, advise a trial elimination of cows' milk from the diet for between 2–6 weeks, followed by reintroduction of cows' milk to prove that it is the cause of symptoms.	Niet vermeld	Niet vermeld
In exclusively breastfed babies, advise the mother to exclude cows' milk protein from her diet. Consider prescribing a daily supplement of 1000 mg of calcium and 10 micrograms of vitamin D to the mother to prevent nutritional deficiencies	Niet vermeld	Niet vermeld
In formula-fed or mixed-fed infants, advise the parents or carers to replace cows' milk-based formula with hypoallergenic infant formulas, such as extensively hydrolysed formulas (tolerated by 90% of children with cows' milk protein allergy) or amino acid formulas.	Niet vermeld	Niet vermeld
If symptoms do not improve despite strict adherence to the elimination diet, refer the child to secondary or specialist care as other foods (for example soya) may also need to be eliminated.	Niet vermeld	Niet vermeld

➔ Food allergy in children and young people. Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings (7)

Aanbevelingen IgE-gemedieerde voedselallergie	Graad van aanbeveling	Niveau van evidentie
Based on the results of the allergy-focused clinical history, if IgE-mediated allergy is suspected, offer the child or young person a skin prick test and/or blood tests for specific IgE antibodies to the suspected foods and likely coallergens	Niet vermeld	Zeer laag
Choose between a skin prick test and a specific IgE antibody blood test based on: 1. the results of the allergy-focused clinical history and 2. whether the test is suitable for, safe for and acceptable to the child or young person (or their parent or carer) and 3. the available competencies of the healthcare professional to undertake the test and interpret the results.	Niet vermeld	Zeer laag
Do not carry out allergy testing without first taking an allergy-focused clinical history. Interpret the results of tests in the context of information from the allergy-focused clinical history	Niet vermeld	Zeer laag
Do not use atopy patch testing or oral food challenges to diagnose IgE-mediated food allergy in primary care or community settings.	Niet vermeld	Zeer laag
Aanbevelingen niet-IgE-gemedieerde voedselallergie	**Graad van aanbeveling**	**Niveau van evidentie**
Based on the results of the allergy-focused clinical history, if non-IgE-mediated food allergy is suspected, trial elimination of the suspected allergen (normally for between 2–6 weeks) and reintroduce after the trial. Seek advice from a dietitian with appropriate competencies, about nutritional adequacies, timings of elimination and reintroduction, and follow-up.	Niet vermeld	Zeer laag
For babies and young children with suspected allergy to cows' milk protein, offer: 1. Food avoidance advice to breastfeeding mothers 2. Information on the most appropriate hypoallergenic formula or milk substitute to mothers of formula-fed babies.	Niet vermeld	Niet vermeld
Based on the allergy-focused clinical history, consider referal to secondary or specialist care in any of the following cirumstances: -Faltering growth in combination with one or more of the gastrointestinal symptoms described in Table 1 -Not responded to a single-allergen elimination diet -One or more acute systemic reactions. -One or more severe delayed reactions. -Confirmed IgE-mediated food allergy and concurrent asthma. -Significant atopic eczema where multiple or cross-reactive food allergies are suspected by the parent or carer. -Persisting parental suspicion of food allergy (especially in children with difficult or perplexing symptoms) despite a lack of supporting history. -Strong clinical suspicion of IgE-mediated food allergy but allergy test results are negative -Clinical suspicion of multiple food allergies.	Niet vermeld	Niet vermeld
Do not use serum-specific IgG testing in the diagnosis of food allergy.	Niet vermeld	Niet vermeld
Do not use the following alternative diagnostic tests in the diagnosis of food allergy: vega test, applied kinesiology, hair analysis	Niet vermeld	Niet vermeld

Klinische vraag: wat is de aangewezen behandeling van koemelkallergie bij kinderen < drie jaar?

➔ Duodecim cow's milk allergy (5)

Aanbevelingen	Graad van aanbeveling	Niveau van evidentie
The level of elimination should be individualized. An elimination diet is necessary if the symptoms are severe. If the symptoms are mild or only appear after ingestion of large portions or in long-term use, milk can be administered in amounts allowed by symptoms. This helps the child to get accustomed to the taste of milk and may quicken the development of tolerance	Niet vermeld	Niet vermeld
Special formulas are necessary up to the age of 1.5–2 years, taking into account the variety of the child's diet and the growth development.	Niet vermeld	Niet vermeld
Special formulas: soy formulas, whey, casein hydrolysate, amino acid-based formulas (price rises in this order)	Niet vermeld	Niet vermeld
Under the age of 6 months use primarily a more degraded product (whey or casein hydrolysate)	Niet vermeld	Niet vermeld
Children over 6 months of age use a hydrolysated formula or soy milk.	Niet vermeld	Niet vermeld
Synthetic amino acid-based formulas may be used if the above-mentioned alternatives prove to be unsuitable in challenge test. Studies show that less than 2% of infants allergic to cow's milk need an amino acid based formula.	Niet vermeld	Niet vermeld
Promising results have been obtained with probiotic bacteria in the treatment of food allergy. Lactobacillus rhamnosus GG has been shown to accelerate the healing of eczema when given in short 4-week courses. The effects are strain-specific. In the treatment of IgE-mediated milk allergy, LGG may be tried as short 1-month courses.	Niet vermeld	Niet vermeld

➔ Diagnosis and Rationale for Action against Cows Milk Allergy (DRACMA) Guidelines (11)

Aanbevelingen	Graad van aanbeveling	Niveau van evidentie
In children with IgE-mediated CMA at high risk of anaphylactic reactions (prior history of anaphylaxis and currently not using extensively hydrolyzed milk formula), we suggest amino acid formula rather than extensively hydrolyzed milk formula	Zwak	Zeer laag
In children with IgE-mediated CMA at low risk of anaphylactic reactions (no prior history of anaphylaxis or currently on extensively hydrolyzed milk formula), we suggest extensively hydrolyzed milk formula over amino acid formula	Zwak	Zeer laag
In children with IgE-mediated CMA, we suggest extensively hydrolyzed milk formula rather than soy formula	Zwak	Zeer laag
In children with IgE-mediated CMA, we suggest extensively hydrolyzed milk formula rather than extensively hydrolyzed rice formula	Zwak	Zeer laag

➔ NICE Clinical Knowledge Summaries: Cow's milk protein allergy in Children (8)

Aanbevelingen	Graad van aanbeveling	Niveau van evidentie
Strict avoidance of cows' milk protein is currently the safest strategy for managing cows' milk protein allergy.	Niet vermeld	Niet vermeld
Children with immunoglobulin E (IgE)-mediated cows' milk protein allergy are usually managed in secondary care.	Niet vermeld	Niet vermeld
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.	Niet vermeld	Niet vermeld
In exclusively breastfed babies, advise the mother to exclude cows' milk protein from her diet.	Niet vermeld	Niet vermeld
In formula-fed or mixed-fed infants, advise the parents or carers to replace cows' milk-based formula with hypoallergenic infant formulas, such as extensively hydrolysed formulas (tolerated by 90% of children with cows' milk protein allergy) or amino acid formulas.	Niet vermeld	Niet vermeld
In weaned infants and older children, advise the child and/or parents or carers to exclude cows' milk protein from the child's diet.	Niet vermeld	Niet vermeld

➔ Food allergy in children and young people. Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings (7)

Geen aanbevelingen over de behandeling van koemelkallergie in de NICE-richtlijn.

3.1.4.3 Waardering van de aanbevelingen op samenhang

Om de samenhang te beoordelen, werden drie factoren dieper nagekeken: de toegepaste zoekstrategie, de samenhang tussen de geselecteerde evidentie en de interpretatie van de auteurs en ten slotte de samenhang tussen de samenvatting van de evidentie en de aanbevelingen die werden opgesteld. Deze elementen werden per richtlijn bekeken en geëvalueerd. Dit kan je uitgebreid terugvinden in de matrix (bijlage 1). Hieronder vind je een beknopt overzicht van de bevindingen.

➔ Duodecim cow's milk allergy (5)

- De zoekstrategie is niet gedocumenteerd in de richtlijn.
- Er staat niet bij elke aanbeveling vermeld welke onderliggende bron of evidentie gebruikt werd. Van sommige aanbevelingen is het niet duidelijk op basis van welke referentie ze gebaseerd zijn. De referentielijst is heel summier en heel waarschijnlijk onvolledig. Er ontbreekt essentiële informatie om de consistentie te beoordelen.
- De samenvatting van de evidence is eigenlijk de aanbeveling. Hoe ze tot de aanbevelingen gekomen zijn, wordt niet beschreven.

➔ Diagnosis and Rationale for Action against Cows Milk Allergy (DRACMA) Guidelines (11)

- De gebruikte zoekstrategie met bijhorende PICO wordt per klinische vraag in detail beschreven en is consistent.
- In de richtlijn wordt beschreven hoe ze de gevonden literatuur kritisch beoordelen, dit aanvullend met evidentietabellen in de appendix.
- Er is consistentie tussen de samenvatting van de evidentie en de aanbevelingen. 'Benefits and downsides' worden telkens geformuleerd, er worden afwegingen gemaakt tussen de voor- en nadelen. Voorbeeld: als je lage pretest probabiliteit hebt voor koemelkallergie, en je huidpriktest is negatief, kan een voedselchallenge achterwege gelaten worden. Daartegenover staat dat er wel een risico is op vals negatieve resultaten, wat op zijn beurt kan leiden tot onnodige bijkomende onderzoeken. Ook de verschillende koemelkeiwitvrije formules worden tegenover elkaar afgewogen. Uit deze informatie trekken de auteurs een conclusie, van waaruit de aanbevelingen geformuleerd worden. Per aanbeveling wordt ook beschreven wat de 'Underlying values and preferences' zijn.

➔ NICE Clinical Knowledge Summaries: Cow's milk protein allergy in Children (8)

- De zoekstrategie wordt niet beschreven. Bij het nakijken van de referentielijst vinden we een heel aantal recente artikels terug, die, als we de titels bekijken, een antwoord kunnen bieden op de klinische vraag. Ook de NICE-richtlijn (7), de BSACI-richtlijn (10) en de ESPGHAN-richtlijn (9) staan in de referentielijst, waarvan we weten dat die een antwoord bieden op de klinische vragen. We zijn ze namelijk ook tegengekomen in onze eigen literatuursearch naar richtlijnen rond koemelkallergie. De zoekstrategie lijkt dus consistent met de klinische vraag.
- Bij sommige klinische vragen is een samenvatting van de evidentie terug te vinden met een interpretatie van de auteurs. Maar er zijn ook klinische vragen waar er voor de onderliggende evidentie verwezen wordt naar een andere richtlijn of een andere bron. De consistentie was dus niet altijd even gemakkelijk te bepalen.

- De aanbeveling omtrent doorverwijzing bij vermoeden van IgE-gemedieerde koemelkallergie is gebaseerd op Development Group members' expertise en klinische ervaring. De Development Group benadrukte dat de testen (huidpriktest en specifiek IgE) 'enkel uitgevoerd en geïnterpreteerd mogen worden door artsen of verpleegkundigen met voldoende competentie' in het uitvoeren en interpreteren van de test en ze moeten plaatsvinden op plaatsen waar er kan gereageerd worden op een mogelijke anafylactische shock. Vanuit deze opinie bouwen ze verder om tot hun aanbeveling te komen. Zij zijn van mening dat die expertise om de testen uit te voeren niet echt beschikbaar is in eerste lijn, vandaar de aanbeveling dat er overwogen moet worden om door te verwijzen naar tweede lijn voor confirmatie van de diagnose bij alle kinderen met vermoeden van IgE-gemedieerde koemelkallergie. Hoe ze dan tot de aanbeveling gekomen zijn waarin gezegd wordt in welke gevallen er zéker doorverwezen moet worden, is niet vermeld. Er is grotendeels consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de formulering van de aanbeveling.

- De gevonden evidentie omtrent diagnostische testen is van lage kwaliteit. De geformuleerde aanbevelingen zijn ook hier deels gebaseerd op expertise van de auteurs en op basis van consensus. Er wordt wel verwezen naar onderliggende evidentie, maar dit gebeurt niet altijd adequaat.

- De aanbeveling omtrent doorverwijscriteria bij vermoeden van niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie is overgenomen van de NICE Development Group, namelijk dat bij het geïsoleerd aanwezig zijn van bepaalde symptomen of condities, geen doorverwijzing nodig is, en dat bij het aanwezig zijn van bepaalde symptomen in combinatie met andere factoren wel een doorverwijzing moet overwogen worden.

- NICE vermeldt dat diagnostische testen bij vermoeden van IgE-gemedieerde koemelkallergie enkel uitgevoerd mogen worden door zorgverleners met voldoende competenties. Vanuit deze opinie bouwen ze verder om tot de aanbeveling te komen waarin staat dat kinderen met IgE-gemedieerde koemelkallergie beter in tweede lijn behandeld worden. Zij zijn van mening dat die expertise om de testen uit te voeren niet echt beschikbaar is in eerste lijn en dat daaruit volgend ook de behandeling van IgE-gemedieerde koemelkallergie moet plaatsvinden in tweede lijn. Twee artikels beschrijven ook dat er meer risico is op anafylactische reactie bij IgE-gemedieerde koemelkallergie, waaruit de Development Group extrapoleert dat het veiliger is om deze kinderen in tweede lijn op te volgen. Consistentie hier is niet echt heel duidelijk. Ze gaan uit van evidentie rond diagnose, en extrapoleren dat naar behandeling, maar de onderliggende evidentie hiervan is niet duidelijk beschreven. Meer gebaseerd op opinie en consensus van de CKS-auteurs.

➔ <u>Food allergy in children and young people. Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings (7)</u>

- Klinische vragen met bijhorende PICO's zijn heel duidelijk beschreven in appendix 1: 'Scope and evidence'. De bijhorende zoekstrategie is ook in detail beschreven, inclusief de gebruikte zoektermen, en alle zoekacties die ze ondernomen hebben om tot de literatuur te komen. Per klinische vraag is een tabel opgemaakt met alle gevonden literatuur en de details per artikel. De reden voor exclusie van bepaalde studies wordt dan weer beschreven in bijhorende appendix 2 'Excluded studies'. Er is dus zeker en vast een duidelijke consistentie tussen de klinische vraag en de zoekstrategie.

- In de 'full guideline' is er per klinische vraag een paragraaf 'Evidence review'. Hierin worden de gevonden studies overlopen. In appendix 1 vind je in de 'Evidence Tables' per artikel een samenvatting van de relevante literatuur, met hierin ook de conclusie van de auteurs en bijkomende commentaren. Je kan dus perfect terugvinden hoe de geselecteerde evidentie geïnterpreteerd en samengevat wordt.

- Er is ook duidelijk consistentie tussen de onderliggende evidentie en de eigenlijke aanbeveling. Er wordt telkens beschreven in paragraaf 'Evidence to recommendations' hoe ze van de evidentie naar de aanbevelingen gekomen zijn.

3.1.4.4 Waardering van de aanbevelingen op courantheid

De DRACMA-richtlijn (11) omvat literatuur gezocht in de periode van januari 1999 tot september 2009. In 2016 is er een reviewartikel uitgebracht met een 'update van de DRACMA-richtlijn'. (13) Hierin is een search op PUBMED gedaan naar recentere literatuur omtrent koemelkallergie bij kinderen gepubliceerd tussen 2010 en 2016. Volgende aanvullingen komen aan bod in deze update:

Er zijn meer en meer redenen om borstvoeding te overwegen als eerste behandeling bij koemelkallergie (indien het kind reeds borstvoeding krijgt). Borstvoeding wordt sterk aanbevolen als voorkeursvoeding voor baby's, en volgens de review bevatten de speciale melkformules voor de behandeling van koemelkallergie niet dezelfde karakteristieken als borstvoedingsmelk. De moeders zouden dan strikt koemelkeiwit bevattende producten moeten vermijden in hun dieet. De lange termijneffecten van de koemelkvrije producten (extensief hydrolysaat, soyaformule, rijsthydrolysaat) worden in vraag gesteld. Wat is het effect op groeipatroon, effect op neurologische ontwikkeling...? Voorlopig zijn de studies hierover geruststellend, alhoewel het enkel gaat om studies op korte termijn. Er zijn nog meer data nodig over follow-up op lange termijn. Hun conclusie luidt dat er meer en meer voordelen zijn van borstvoeding. In geval van koemelkallergie zou een extra inspanning gedaan moeten worden om borstvoeding te behouden. (13)

In de update zijn de verschillende koemelkeiwitvrije formules onder de loep genomen met hun voor- en nadelen, maar dit leidt niet tot een aanpassing van de huidige aanbevelingen van DRACMA. (13)

Er is dus niet echt nieuwe literatuur tot en met 2016 die een directe aanpassing van een aanbeveling zou vergen. Als aanvulling hierop deed ik een bijkomende literatuursearch in de periode 2016 tot 2017.

De CKS-richtlijn omvat literatuur tot en met oktober 2014. Ik extrapoleerde de vorige literatuursearch naar de periode 2014 tot 2017.

In tabel 4 en 5 kan je een overzicht vinden van de uitgevoerde literatuursearch.

TABEL 4: zoekstrategie klinische vraag 1

Klinische vraag	**Welke bijkomende onderzoeken geven ons meer diagnostische zekerheid bij kinderen met vermoeden van koemelkallergie?**
PICO	P: kinderen met vermoeden koemelkallergie: child/kids/infant – cow's milk allergy I: laboratory tests/skin prick test/patch test/clinical challenge/challenge test/technical examinations C: geen technische onderzoeken O: toename zekerheidsdiagnose: diagnosis
Search	1) ((((cow's milk allergy) OR "Milk Hypersensitivity"[Mesh])) AND ((infant) OR "Infant"[Mesh])) AND (("Diagnostic Tests, Routine"[Mesh]) OR diagnostic tests) Filters: Publication date from 2016/01/01-2017/06/18 --> 4 resultaten, geen enkele bruikbaar (andere taal, full text niet beschikbaar, niet relevant) 2) ((((cow's milk allergy) OR "Milk Hypersensitivity"[Mesh])) AND ((infant) OR "Infant"[Mesh])) AND skin prick test (geen Meshterm beschikbaar) Filters Publication date from 2016/01/01-2017/06/18 --> 8 resultaten, 1 leek bruikbaar, de andere boden geen antwoord op de klinische vraag. Bij nalezen gaat dit artikel niet over diagnose, maar over voorspellen van tolerantie, dus niet bruikbaar want biedt geen antwoord op de klinische vraag. 3) ((((cow's milk allergy) OR "Milk Hypersensitivity"[Mesh])) AND ((infant) OR "Infant"[Mesh])) AND oral food challenge (geen Meshterm beschikbaar) Filters Publication date from 2016/01/01-2017/06/18 --> 14 resultaten, geen enkel relevant. 4) Zelfde search met 'double blind placebo controlled food challenge' en 'serum specific IgE' --> Geen bijkomende relevante evidentie gevonden 5) Bovenvermelde searches werden nogmaals ingegeven, maar nu met als filter 'Publication date from 2014/12/01-2017/06/18'. Dit leverde **1 extra relevant artikel** op. De overige zoekresultaten waren inhoudelijk niet relevant, in een andere taal dan Engels of Nederlands of niet te openen. 6) Trip database: ook geen bijkomende relevante evidentie gevonden
Extra literatuur	1) Lifschitz C, Szajewska H. Cow's milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner. Eur J Pediatr. 2015 Feb; 174(2):141-50 (3)

In het artikel van Lifschitz et al (3) worden bedenkingen gemaakt bij de dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie. Men is het erover eens dat de gouden standaard om de diagnose koemelkallergie te stellen een dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie is. Dit vergt echter veel tijd en inspanning van de zorgverstrekkers die het moeten uitvoeren. In de praktijk wordt aanvaard om een open of een enkelblinde provocatietest uit te voeren. Dit komt ook terug in het artikel van Martorell et al (14), gevonden in de tweede literatuursearch. Dubbelblind placebogecontroleerd testen blijft de gouden standaard, maar wordt in de praktijk meer en meer verlaten omwille van de omslachtige toepasbaarheid.

TABEL 5: zoekstrategie klinische vraag 2

Klinische vraag	**Wat is de aangewezen behandeling van koemelkallergie bij kinderen < drie jaar?**
PICO	P: kinderen met bevestigde koemelkallergie: child/kids/infant – cow's milk allergy I: Behandeling (Extensief hydrolysaat/aminozuurformule/soyaformule/rijsthydrolysaat): treatment/therapeutics C: Geen behandeling O: Verbetering van de symptomen
Search	1) ((((cow's milk allergy) OR "Milk Hypersensitivity"[Mesh])) AND ((infant) OR "Infant"[Mesh])) AND (("Therapeutics"[Mesh]) OR treatment) Filters: Publication date from 2016/01/01-2017/06/18 --> **4 relevante artikelen weerhouden.** Een aantal artikelen leken aan de hand van de abstract ook relevant, maar konden jammer genoeg niet geopend worden, ook niet via de database van de KU Leuven. 2) Bovenvermelde search werd nogmaals ingegeven, maar nu met als filter 'Publication date from 2014/12/01-2017/06/18'. Dit leverde **1 extra relevant artikel** op. 3) Trip database: geen bijkomende relevante evidentie gevonden
Extra literatuur	1) Mousan G, Kamat D. Cow's Milk Protein Allergy. Clin Pediatr (Phila). 2016 Oct; 55(11):1054-63 (2) 2) Elizur A, Appel M, Goldberg M, Yichie T, Levy M, Nachshon L et al. Clinical and laboratory 2-year outcome of oral immunotherapy in patients with cow's milk allergy. Allergy. 2016 Feb; 71(2):275-8 (15) 3) 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 Nov; 63(5):531-533. (16) 4) Morais M, Spolidoro J, Vieira M, Cardoso A, Clark O, Nishikawa A et al. Amino acid formula as a new strategy for diagnosing cow's milk allergy in infants: is it cost-effective? J Med Econ. 2016 Dec; 19(12):1207-1214. (4) 5) 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 Sep-Oct; 43(5):507-26 (14)

De inhoud van het artikel van Mousan et al (2) komt grotendeels overeen met wat aanbevolen wordt in de DRACMA-richtlijn (11). Bijkomend, wat niet in DRACMA aanbevolen wordt, maar wel terugkomt in de update is dat borstvoeding met aangepast dieet van de moeder altijd de eerste keuze zou moeten zijn in de behandeling van koemelkallergie en als tweede keuze een koemelkeiwitvrije formule. Er wordt ook vermeld dat er momenteel onderzoek bezig is naar orale immunotherapie en behandeling met monoclonale antilichamen, maar dat dit voorlopig toekomstmuziek is.

Elizur et al. (15) doen onderzoek naar orale immunotherapie in de behandeling van patiënten met koemelkallergie. Het is een veelbelovende therapie, maar er moet nog meer onderzoek naar gebeuren alvorens het kan aanbevolen worden in de klinische praktijk. Dit klinkt als toekomstmuziek.

Vanderhoof et al. (16) suggereren dat als een extensief hydrolysaat niet verdragen wordt, er overgeschakeld kan worden naar een aminozuurformule. Dit wordt niet letterlijk gezegd in de aanbevelingen van DRACMA, maar is wel terug te vinden in de update-review van de DRACMA-richtlijn (13).

Morais et al. (4) onderzoeken of het niet kosten-effectiever is om onmiddellijk een aminozuurformule te gebruiken in het eliminatiedieet in plaats van eerst te proberen met een extensief hydrolysaat. Conclusie is dat het gebruik van aminozuurformules moet gestimuleerd worden in het diagnostisch eliminatiedieet. Maar één gevonden artikel hierover zal geen impact hebben op het veranderen van de aanbeveling, want de andere literatuur beveelt het anders aan. Het is interessante bijkomende informatie, maar het is onvoldoende om hiervoor een aanpassing door te voeren in de aanbevelingen.

Ook in het artikel van Martorell et al. (14) wordt het onderwerp orale immunotherapie aangeraakt, maar ook hier is er nog onvoldoende evidentie om dit op te nemen in een aanbeveling. In deze review wordt eveneens aangekaart dat borstvoeding met dieet van de moeder de beste optie blijft bij een kind met koemelkallergie indien het kind al exclusief borstvoeding krijgt. De overige bevindingen komen overeen met alle voorgaande literatuur.

Het uitschrijven van deze thesis gebeurde in februari tot maart 2018. Ik vond nog twee heel recent gepubliceerde artikelen (17-18), die dateren van na de periode waarin ik de hierboven beschreven literatuursearch deed. Deze bevatten geen nieuwe bijkomende evidentie maar wel interessante achtergrondinformatie die later nog aan bod komt in deze thesis.

3.1.4.5 Waardering van de aanbevelingen op toepasbaarheid

Vooral omtrent de aanbevelingen rond diagnostische testen uit de DRACMA-richtlijn (11) had ik mijn bedenkingen bij toepasbaarheid in de Belgische context. Ze bevelen aan om bij vermoeden van IgE-gemedieerde koemelkallergie een huidpriktest of een bepaling van specifiek IgE uit te voeren. De aanbevelingen op zich zijn wel correct, maar mijn grote bedenking is: is dit wel toepasbaar in een huisartsenpraktijk? Onze nieuwe richtlijn heeft als doelpubliek de huisarts, dus moet het door hen ook uitvoerbaar zijn. Ten eerste is een huidpriktest moeilijk te interpreteren. De sensitiviteit en specificiteit zijn heel variabel. De concentraties in de verschillende prikpreparaten verschillen, ook de soort extracten verschillen (verse koemelk versus een commercieel preparaat). Dit heeft als gevolg dat er nood is aan homogenisatie van deze test. (14) Daarenboven gebeurt dit best in een setting waar een anafylactische shock kan opgevangen worden en door iemand die competent is om deze test uit te voeren. Het materiaal moet ook beschikbaar zijn, de commerciële preparaten vervallen meestal snel. Als huisarts krijg je nu ook niet elke dag te maken met een patiënt met een vermoeden van IgE-gemedieerde koemelkallergie. Ook het specifiek IgE is moeilijk te interpreteren. De cut-off waarden zijn moeilijk vast te leggen en het is niet omdat je een gestegen specifieke IgE-titer hebt in je bloed, dat je daarom IgE-gemedieerde koemelkallergie hebt. Een gestegen specifiek IgE wijst op sensitisatie, maar wil niet automatisch zeggen dat er ook een allergie is. (14, 11) De resultaten van deze testen moeten altijd geïnterpreteerd worden in schaduw van de zich presenterende klinische symptomen. Heel vaak moeten deze testen dan toch gevolgd worden door een voedselprovocatie. De aanbevelingen zijn ook wat vaag: wat wordt verstaan onder hoge en lage pretestprobabiliteit? Op zich is dit heel interessante materie, maar met oog op een beknopte en overzichtelijke richtlijn voor de huisartsenpraktijk lijkt mij dat meer voer voor de tweede lijn.

Daarnaast heb ik ook nog een opmerking omtrent de voedselprovocatie. In DRACMA (11) wordt beschreven dat een dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie de gouden standaard is. Dit lijkt mij niet zo

toepasbaar. Het is een onderzoek dat tijdrovend is, zowel voor de patiënt als voor de zorgverlener en dat ook niet goedkoop is. Daarenboven kan dit ook niet in gelijk welke setting plaatsvinden.

3.1.5 Selectie van de aanbevelingen voor verdere adaptatie

Tijdens het doorlopen van voorgaande fases werd duidelijk dat we alle klinische vragen gingen adapteren. Zowel Paulien als ik waren het erover eens dat de opbouw van de Duodecim richtlijn aangepast moest worden. De belangrijkste reden hiervoor is dat er in de huidige Duodecim richtlijn geen onderscheid gemaakt wordt tussen IgE- en niet-IgE gemedieerde koemelkallergie. Dit onderscheid vinden wij wel nodig. Het is van belang bij het vermoeden van koemelkallergie (klinische vraag één), verdere diagnostiek (klinische vraag twee), behandeling (klinische vraag drie) en verdere follow-up (klinische vraag vier).

In onderstaande tabellen vind je per klinische vraag en per aanbeveling de reden waarom er gekozen werd voor adaptatie. In de linkerkolom staat de oorspronkelijke Duodecim aanbeveling, in de rechterkolom wordt de toelichting tot adaptatie vermeld.

TABEL 6: reden tot adaptatie klinische vraag 1

Welke bijkomende onderzoeken geven ons meer diagnostische zekerheid bij kinderen met vermoeden van koemelkallergie?	
Diagnosis is based on elimination–challenge testing. Diagnostic criteria: 1. Symptoms suggesting cow's milk allergy appear on a cow's milk protein-containing diet (in breast-fed children, dairy products in the mother's diet may rarely be the cause). 2. Symptoms disappear or are essentially alleviated on (diagnostic) elimination of these products from the diet, but this is not sufficient for the diagnosis, as only some of the patients get symptoms during later exposure. 3. Any home reintroductions with positive results are confirmed by symptom reappearance on (diagnostic) clinical challenge that is performed under medical supervision (same symptoms with same time delay; a symptom diary should be used for evaluating changes in symptoms). 4. Infections and lactose intolerance are excluded. - Infection is a rare cause of prolonged diarrhoea; however, they may aggravate skin symptoms - Repeated courses of antimicrobial drugs may sustain a recurring/continuous diarrhoea - Lactose intolerance is rare in preschool children.	Ik vind het eerst en vooral nodig een onderscheid te maken tussen het vermoeden van IgE-gemedieerde en niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie. In de huidige aanbevelingen van Duodecim wordt daar geen onderscheid in gemaakt. In de CKS-richtlijn wordt hier een duidelijk onderscheid in gemaakt, in de DRACMA zijn er enkel aanbevelingen terug te vinden over IgE-gemedieerde koemelkallergie, en in de gelezen literatuur komen ook steeds de twee verschillende entiteiten aan bod. De diagnostische work-up van deze twee vormen is verschillend en daarom vind ik dat er ook aparte aanbevelingen moeten voor handen zijn. Bij niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie wordt aanbevolen een eliminatiedieet met koemelk te doen gedurende twee tot zes weken, gevolgd door een reïntroductie van koemelk om te bewijzen dat dit wel degelijk de symptomen veroorzaakt. Dit kan in de thuiszetting gebeuren. Wat IgE-gemedieerde koemelkallergie betreft, is de diagnostische work-up verschillend. Hier wordt aanbevolen gebruik te maken van een huidpriktest en/of bepalen van specifiek IgE in het bloed. In een aantal gevallen wordt aanbevolen een voedselprovocatie te laten uitvoeren in een ziekenhuissetting, onder medische supervisie. Er bestaat wat discussie of dit per sé een dubbelblind placebogecontroleerde voedselprovocatie moet zijn of niet. Na het verder uitwerken van deze aanbevelingen kwam ik ook tot het besluit dat de diagnostiek van IgE-gemedieerde koemelkallergie beter in tweede lijn gebeurt. Redenen hiervoor werden eerder al aangekaart onder het puntje 'Waardering van de aanbevelingen op toepasbaarheid' en komen in de volgende stap nogmaals aan bod. Puntje vier in verband met uitsluiten van andere pathologie wordt opgenomen in klinische vraag één rond tekens en symptomen door mijn collega HAIO Paulien. (8, 11)
Laboratory tests play a secondary role in the diagnostic work-up.	Bij vermoeden van IgE-gemedieerde koemelkallergie spelen labotesten wel een rol in de diagnostische work-up. In Duodecim maakt men geen onderscheid tussen IgE- en niet-IgE-gemedieerde KMA, dan kan deze aanbeveling wel kloppen, maar in de nieuwe aanbevelingen vind ik het essentieel om toch het onderscheid te maken.
Skin prick test and specific IgE test for milk are too sensitive but not specific enough.	Het klopt dat de sensitiviteit en specificiteit heel uiteenlopend zijn en dat deze testen vaak vals positieve en vals negatieve resultaten geven, maar toch worden ze aanbevolen in de diagnosestelling van IgE-gemedieerde koemelkallergie. Ik zou dit eerder onder randinformatie plaatsen bij de nieuwe aanbeveling rond IgE-gemedieerde koemelkallergie. (7-8, 11)
Epicutaneous tests and anti-milk IgG or IgA antibody assays have no place in	Klopt, dit komt ook terug in de gevonden richtlijnen en in de gelezen literatuur.

the diagnostics.	Wel eerder randinformatie, niet de kern wat je moet doen bij vermoeden van koemelkallergie. (3, 5, 7-8, 17) Deze aanbeveling zal dus gewoon overgenomen worden in de nieuwe richtlijn, maar onder randinformatie.

TABEL 7: Reden tot adaptatie klinisch vraag 2

Wat is de aangewezen behandeling van koemelkallergie bij kinderen < drie jaar?	
The level of elimination should be individualized. An elimination diet is necessary if the symptoms are severe. If the symptoms are mild or only appear after ingestion of large portions or in long-term use, milk can be administered in amounts allowed by symptoms. This helps the child to get accustomed to the taste of milk and may quicken the development of tolerance	In de geselecteerde richtlijnen en literatuur bevelen ze een strikt eliminatiedieet aan, en niet 'een beetje' als de symptomen mild zijn. (2-3, 7-8, 11)
Special formulas are necessary up to the age of 1.5–2 years, taking into account the variety of the child's diet and the growth development.	Ik ben het erover eens dat er speciale formules gebruikt moeten worden, maar er moet meer specifiek vermeld worden in de aanbeveling hoe lang zo'n dieet moet duren. Er wordt ook hier geen onderscheid gemaakt tussen IgE-en niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie.
Special formulas: soy formulas, whey, casein hydrolysate, amino acid-based formulas (price rises in this order)	In de geselecteerde richtlijnen maken ze geen onderscheid tussen wei of caseïne, maar spreken ze van 'extensieve hydrolysaten'. Ook maken ze in Duodecim geen vermelding van rijsthydrolyaten, terwijl dit ook een alternatief is bij kinderen met koemelkallergie. Er wordt ook niets gezegd over borstvoeding, wat ik wel essentieel vind. Borstvoeding blijft de eerste keuze voeding, maar daar wordt hier geen aandacht aan besteed. (2-3, 11, 13-14, 16-17
Under the age of 6 months use primarily a more degraded product (whey or casein hydrolysate)	Inhoudelijk klopt deze aanbeveling, maar ik zou het anders gaan formuleren. Kinderen jonger dan zes maanden mogen naast een extensief hydrolysaat ook een aminozuurformule of een rijsthydrolysaat gebruiken. Er is echter wel een voorkeur voor extensieve hydrolysaten. Er moet duidelijker vermeld worden dat een sojaformule compleet afgeraden wordt onder de leeftijd van zes maanden. Dit is hier niet zo duidelijk. (2-3, 8, 11, 13, 16-17)
Children over 6 months of age use a hydrolysated formula or soy milk.	De DRACMA-richtlijn suggereert een extensief hydrolysaat als eerstelijnsbehandeling in de meerderheid van de gevallen. Rijsthydrolysaten worden als equivalent beschouwd in de landen waar deze beschikbaar zijn, aminozuurformules worden enkel aanbevolen in zeer ernstige klinische situaties of bij non-responders op extensief hydrolysaat. DRACMA beveelt ook aan dat een extensief hydrolysaat de voorkeur heeft op een sojaformule. In de aanbeveling van duodecim worden ze gelijkgesteld aan elkaar, terwijl in de geselecteerde richtlijnen en gevonden literatuur sojaformule een tweede keus behandeling is. (2, 13-14, 17)
Synthetic amino acid-based formulas may be used if the above-mentioned alternatives prove to be unsuitable in challenge test. Studies show that less than 2% of infants allergic to cow's milk need an amino acid based formula.	Informatie klopt, deze aanbeveling hoeft niet geadapteerd te worden.
Promising results have been obtained with probiotic bacteria in the treatment of food allergy. Lactobacillus rhamnosus GG has been shown to accelerate the healing of eczema when given in short 4-week courses. The effects are strain-specific. In the treatment of IgE-mediated milk allergy, LGG may be tried as short 1-month courses.	Dit wordt meegenomen als randinformatie, geen echte aanbeveling op zich.

3.1.6 Nazicht en feedback door de leescommissie

We kregen van de leescommissie positieve feedback op de tot hier uitgevoerde stappen. De klinische vragen waren sterk uitgewerkt, de zoektocht naar en de selectie van richtlijnen was goed, de AGREE-procedure was

correct uitgevoerd, beoordeling naar courantheid, toepasbaarheid en samenhang kreeg goede feedback. Het advies van de leescommissie was het doorvoeren van een majeure adaptatie, omwille van de hierboven beschreven redenen.

3.2 Adaptatiefase

Hieronder kan je per klinische vraag de nieuw opgestelde aanbevelingen terugvinden, met de nodige toelichting hoe deze tot stand gekomen zijn. Dit kan ook uitgebreid teruggevonden worden in de matrix onder 'stap 7: adaptatiefase'. In de matrix staat ook vermeld hoe we telkens tot de bijhorende GRADE gekomen zijn (bijlage 1).

Welke bijkomende onderzoeken geven ons meer diagnostische zekerheid bij kinderen met vermoeden van koemelkallergie?

Kernboodschappen

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)

Niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie

- Als na anamnese en klinisch onderzoek een niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie vermoed wordt, verwijs dan door naar tweede lijn voor verdere diagnostiek in volgende situaties: (1C)
  - 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)
  - 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)

Toelichting totstandkoming kernboodschappen

IgE gemedieerde koemelkallergie

Oorspronkelijk had ik voor de nieuwe aanbevelingen omtrent de diagnose van IgE-gemedieerde koemelkallergie de aanbevelingen uit de DRACMA-richtlijn (11) overgenomen en volledig uitgewerkt in de matrix. In deze richtlijn wordt aanbevolen om bij een vermoeden van IgE-gemedieerde koemelkallergie een dubbelblind placebogecontroleerde voedselprovocatie uit te voeren ter bevestiging van de diagnose. In settings waar dit niet standaard voor handen is, bevelen ze aan eerst een huidpriktest of een bepaling van het specifiek IgE te doen. Ik was van het idee dat de drempel minder groot is voor de patiënt als je deze testen kan

doen als huisarts en dat het voor jezelf als huisarts ook interessant en uitdagend is om dit zelf te doen. Het resultaat van deze testen wordt dan samen met de ernst en het aantal aanwezige symptomen bij de patiënt geïnterpreteerd en van daaruit wordt een conclusie getrokken of het al dan niet nog nodig is om een dubbelblind placebogecontroleerde voedselprovocatie uit te voeren ter bevestiging van de diagnose.

Ook in de CKS-richtlijn (8) wordt aanbevolen deze testen te doen, dit is op zijn beurt gebaseerd op de NICE-richtlijn (7) waarin vermeld wordt dat evidentie aantoont dat het bepalen van specifiek IgE en het uitvoeren van een huidpriktest nuttig zijn in de diagnose van IgE-gemedieerde koemelkallergie. In de randinformatie wordt vermeld dat deze testen best uitgevoerd worden door zorgverleners met de nodige expertise en in een setting waar er voldoende faciliteiten zijn voor het opvangen van een anafylactische shock. Deze toevoeging is gebaseerd op de expertise en klinische ervaring van de 'guideline development group', dus bij wijze van consensus. (8) Er staat in vermeld dat het kan in eerste lijn, maar enkel indien bovenvermelde voorwaarden voldaan zijn.

Bij het verder uitwerken van deze aanbevelingen kwam ik meer en meer tot het inzicht dat deze testen best standaard in tweede lijn gebeuren. Zoals eerder in deze masterproef al vermeld is een huidpriktest een moeilijk te interpreteren test (niet gestandaardiseerd en geen eenduidige cut-off waarden) en bestaat het risico op een anafylactische shock bij de uitvoering ervan. (11, 14) In de NICE-richtlijn is de kosteneffectiviteit van de huidpriktest en specifiek IgE onderzocht. Daar bleken deze twee testen kosteneffectief te zijn. De keuze tussen de testen hangt wel in belangrijke mate af van de hoeveelheid mensen die ermee getest worden. De benodigdheden voor de huidpriktest worden vaak in één keer aangekocht, en hoe meer mensen die test ondergaan, hoe kosteneffectiever ze wordt. Hoe minder mensen, hoe meer verlies van materiaal. (7) Ik denk dat in de huisartsensetting hier in België de huidpriktest niet zo kosteneffectief is, omdat we als huisarts te weinig te maken krijgen met een indicatie om deze test in kader van vermoeden van koemelkallergie uit te voeren, waardoor we vaak nieuw materiaal zouden moeten aankopen omdat het vorige 'vervallen' is. Specifiek IgE kan je als huisarts wel bepalen door middel van een bloedname, maar dan lopen we vast op de interpretatie van deze test. Ook hier is de nodige expertise nodig. Een gestegen specifiek IgE wijst daarenboven niet überhaupt op koemelkallergie. Een gestegen test wil enkel zeggen dat er sensitisatie is opgetreden, maar met dit resultaat op zich kunnen we de diagnose koemelkallergie niet bevestigen. Een aantal gesensitiseerde patiënten zullen niet reageren op het innemen van koemelk terwijl ze wel een gestegen specifiek IgE hebben. Een positieve test geeft enkel aan dat er een hogere probabiliteit is voor een klinische allergie, maar is niet voldoende om de diagnose te stellen. (2, 19) In dit opzicht is het dus noodzakelijk dat je de resultaten van deze testen interpreteert samen met de zich presenterende symptomen. (11, 7) Zowel de huidpriktest als het specifiek IgE hebben beiden een goede sensitiviteit, maar een lage specificiteit, waardoor er vaak vals positieve resultaten zullen zijn. (17-19)

De gouden standaard voor de diagnose blijft een dubbelblind placebogecontroleerde voedselprovocatie (2-3, 7, 11, 14, 17-18). Eerder in deze masterproef kaartte ik de geringe toepasbaarheid hiervan aan. Daarenboven komt dat bij vermoeden van IgE-gemedieerde koemelkallergie deze voedselprovocatie ten allen tijde in tweede lijn moet gebeuren wegens het verhoogd risico op een anafylactische shock. (7)

Op basis van deze bedenkingen ben ik tot de algemene aanbeveling gekomen om bij een vermoeden van IgE-gemedieerde koemelkallergie door te verwijzen naar tweede lijn voor verdere diagnostiek. In de randinformatie wordt bovenvermelde evidentie wel vermeld, omdat het uiteindelijk wel juiste en correcte informatie is en misschien voor enkele huisartsen wel van toepassing kan zijn.

Niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie

De aanbeveling omtrent doorverwijscriteria is overgenomen uit de CKS-richtlijn (8). Deze criteria zijn op hun beurt geëxtrapoleerd uit de NICE-richtlijn (7). In de NICE-richtlijn werden deze criteria opgesteld voor voedselallergie in het algemeen. Ik heb deze criteria allemaal overgenomen, uitgezonderd ‘bij één of meer

acute systemische reacties'. Als een kind bij de inname van koemelk een acuut systemische reactie doet dan gaan we, als we de aanbevelingen van mijn thesispartner Paulien volgen, een vermoeden hebben van een IgE-gemedieerde koemelkallergie (zie masterproef Paulien De Burghgraeve). Bij een vermoeden van IgE-gemedieerde koemelkallergie verwijzen we best door naar tweede lijn voor verdere diagnostiek (zie vorige paragraaf). De voordelen van deze aanbeveling zijn dat je als huisarts 'je grenzen kent'. Je verwijst door omwille van de complexiteit van de presentatie en het verhoogd risico op een anafylactische shock. Door deze criteria te hanteren, is er minder kans dat een anafylactische reactie optreedt in een huisartsenpraktijk.

De aanbeveling omtrent eliminatie-provocatie is gebaseerd op de evidentie in de CKS-richtlijn (8). Daar wordt geen level of evidence vermeld. Deze aanbeveling is wederom gebaseerd op aanbevelingen uit de NICE-richtlijn (7) waar vermeld wordt dat very low quality evidence aantoont dat eliminatie-reïntroductie een nuttige diagnostische tool is in de diagnose van niet-IgE-gemedieerde KMA. De geformuleerde aanbeveling stemt overeen met wat geschreven wordt in het artikel van Lifschitz et al (3), daar stellen ze dezelfde criteria voorop. Na eliminatie is een herintroductie nodig om na te gaan of de symptomen terugkeren. Klachtenafname door een dieet alleen is niet betrouwbaar genoeg om de diagnose te stellen omdat dieetmaatregelen bekend staan om eventuele placebo-effecten. (19) Zoals eerder al vermeld is ook hier de gouden standaard om de uiteindelijke diagnose koemelkallergie te stellen een dubbelblind placebogecontroleerde voedselprovocatie. Maar er wordt hier algemeen aanvaard dat er in de plaats daarvan een open challenge mag gebeuren in de thuissetting. Dit wordt ook bevestigd in het artikel van Mousan et al., in het artikel van Vandenplas en in de richtlijn van NICE en CKS. (2, 7-8, 17) Dit omwille van eerder aangereikte redenen: dubbelblind placebogecontroleerd testen vergt veel tijd en inspanning voor zowel de patiënt als de zorgverlener en is niet zonder kosten. Het voordeel van een open provocatie is dat het gemakkelijker uitvoerbaar is, het kan in de thuissetting gebeuren in samenwerking met de huisarts en/of een diëtist en het is niet zo tijdrovend. (2, 7-8, 17, 19) Een nadeel van deze open provocatie is dat de beoordeling bemoeilijkt wordt door het subjectieve karakter van veel symptomen (zoals misselijkheid, jeuk en buikpijn) waardoor er meer risico is op vals positieve resultaten in vergelijking met de dubbelblinde placebogecontroleerde test. (11, 19) Bij een open voedselprovocatie wordt het voedingsmiddel, net zoals bij de dubbelblinde placebogecontroleerde provocatie, in oplopende doses gegeven, maar niet in geblindeerde vorm en zonder placeboprovocatie. (19)

Randinformatie

IgE-gemedieerde koemelkallergie

- Voor de diagnose IgE-gemedieerde koemelkallergie begint de huisarts altijd met een uitgebreide anamnese en klinisch onderzoek.
- 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. 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.
- De gouden standaard voor de diagnose van IgE-gemedieerde koemelkallergie is een dubbelblinde, placebogecontroleerde voedselchallenge, die uitgevoerd wordt in tweede lijn, onder medische supervisie.
- Patchtesten en bepalen van specifieke IgG- en IgA- antilichamen hebben geen plaats in de diagnosestelling.

Niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie

- Voor de diagnose niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie begint de huisarts altijd met een uitgebreide anamnese en klinisch onderzoek.

- Eliminatiedieet en herintroductie kan in eerste lijn uitgevoerd worden, maar er wordt aanbevolen dit in samenwerking te doen met een diëtist.

  - Bij kinderen die borstvoeding krijgen, adviseer de moeder om koemelkeiwit uit haar dieet te schrappen
  - Bij kinderen die flesvoeding krijgen, adviseer de ouders om de voeding te vervangen door koemelkeiwitvrije formules (zie ook aanbevelingen 'behandeling van koemelkallergie').

- Het basisprincipe van een herintroductie is starten met een lage dosis koemelk, en deze stapsgewijs gaan opdrijven tot de hoeveelheid die een kind van die leeftijd zou drinken.

- 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.

<u>Toelichting totstandkoming randinformatie</u>

IgE-gemedieerde koemelkallergie

Er dient altijd gestart te worden met een goede anamnese en klinisch onderzoek. Dit is iets wat heel uitvoerig besproken wordt in de masterproef van mijn collega HAIO Paulien De Burghgraeve. Ook in mijn literatuurstudie kwam heel vaak terug dat een goede allergiegerichte anamnese en klinisch onderzoek essentieel is in de diagnosestelling van koemelkallergie. Daarom heb ik dit gegeven opgenomen in randinformatie, ook mede omdat de diagnostische testen altijd geïnterpreteerd dienen te worden in kader van de aanwezige symptomen en klinische tekens. (2-3, 7-8, 11, 14)

De onderliggende evidentie van de informatie omtrent de huidpriktest, het bepalen van specifiek IgE en de voedselprovocatie kan je terugvinden in de bespreking van de kernboodschappen in de vorige paragraaf.

De randinformatie omtrent patchtesten is overgenomen uit de oorspronkelijke Duodecim richtlijn. Dit wordt ook gestaafd in de gevonden literatuur. (3, 5, 7-8, 17)

Niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie

Als het eliminatiedieet en de herintroductie van koemelk in eerste lijn gebeuren, wordt aangeraden dit te doen in samenwerking met een diëtist. Dit gegeven werd overgenomen uit de CKS-richtlijn (8) waarin de auteurs een consensus bereikt hebben dat een eliminatiedieet kan en mag opgestart worden in eerste lijn, mits een diëtist betrokken wordt in het proces. Dit wordt ook bevestigd in het artikel van Mousan et al (2). Dit zou leiden tot minder consultaties bij de huisarts en een onmiddellijk juiste aanpak, wat een voordeel is. Een mogelijk nadeel

is dat een extra zorgverlener betrekken in het proces ook een extra inspanning vergt van de ouders om ook daar op consultatie te gaan. Zeker als het gaat om een mama die borstvoeding geeft, kan advies van een diëtist mijns inziens zeker een meerwaarde bieden, want volledig koemelkeiwitvrij gaan eten is niet voor de hand liggend. Op de dag van vandaag en in de toekomst gaan huisartsen meer en meer multidisciplinair samenwerken, onder andere met diëtisten. Als er reeds een diëtiste verbonden is aan uw praktijk is deze te zetten stap ook weer laagdrempeliger en kan er vlot samengewerkt worden.

De randinformatie omtrent het eliminatiedieet vind ik persoonlijk noodzakelijke informatie en ik heb er ook bewust voor gekozen om een stukje te vermelden over borstvoeding. Zoals eerder vermeld kwam in de nieuwe literatuursearch meermaals naar boven dat borstvoeding zoveel mogelijk gestimuleerd moet worden in de behandeling van koemelkallergie. (2-3, 13-14) Als het kindje op borstvoeding staat en het krijgt toch symptomen van koemelkallergie, probeer dan alsnog die borstvoeding te behouden door een aangepast dieet voor te stellen aan de moeder. De WHO beveelt zes maanden exclusieve borstvoeding aan voor alle zuigelingen. (20) Borstvoeding beschermt de zuigeling tegen een aantal infecties en zou ook voor de moeder een positief effect hebben, namelijk het zou het risico op ovariumkanker en borstkanker verlagen. Daarom moet dit zoveel mogelijk gestimuleerd worden. Het nadeel hier is dat het een grote inspanning vergt voor de moeder om koemelkvrij te gaan eten. Koemelkeiwit zit in heel veel producten en het is dan ook een opgave om deze te gaan mijden. Vandaar dat samenwerking met een diëtist hier zeker van pas kan komen.

Bij kinderen die geen borstvoeding krijgen moet tijdens de eliminatiefase overgeschakeld worden op koemelkeiwitvrije formules. Dit wordt in de literatuur meermaals bevestigd. (2-3, 7-8, 17)

Tenslotte heb ik ervoor gekozen om in de randinformatie een klein stukje te vermelden van hoe een herintroductie er kan uitzien na 2-6 weken eliminatiedieet. Dit is puur informatief, maar voor een huisarts die niet vertrouwd is met koemelkallergie kan dit een meerwaarde zijn. Deze informatie heb ik overgenomen uit de oorspronkelijke Duodecim richtlijn (5) en ik heb het getoetst aan andere literatuur. (9, 14, 17). De hoeveelheden verschillen wel discreet van artikel tot artikel, maar het principe komt overal op hetzelfde neer. Ik geef ook aan dat het om 'een voorbeeld' gaat, en niet dat dit de standaard aanbevolen procedure is.

Wat is de aangewezen behandeling van koemelkallergie bij kinderen < drie jaar?

Kernboodschappen

- Strikt vermijden van koemelkeiwitten in het dieet is op heden de veiligste strategie in de behandeling van koemelkallergie. (1C)
- Verwijs kinderen met IgE-gemedieerde koemelkallergie door naar tweede lijn voor behandeling. (1C)
- 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)
- Bij kinderen die borstvoeding krijgen, dient de moeder een strikt koemelkvrij dieet te volgen. Overweeg hierbij om een dagelijks supplement van 1000mg calcium en 10 microgram vitamine D aan de moeder voor te schrijven om nutritionele tekorten te vermijden. (1C)
- Keuze koemelkeiwitvrije formules:
  - 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)

Toelichting totstandkoming kernboodschappen

Het strikt vermijden van koemelkeiwitten uit de voeding ter behandeling van koemelkallergie is overgenomen uit de CKS-richtlijn (8). In de NICE-richtlijn (7) wordt dit ook onrechtstreeks vermeld: men zegt dat een eliminatiedieet niet enkel een diagnostische tool is, maar ook de behandeling is bij voedselallergie. Dit wordt ook bevestigd in het artikel van Mousan et al. en het artikel van Lifschitz et al. en komt ook terug in de DRACMA-richtlijn. (2-3, 11)

Het doorverwijzen van kinderen met IgE-gemedieerde koemelkallergie naar tweede lijn wordt gestaafd in de NICE-richtlijn en in de CKS-richtlijn. (7-8) Zoals eerder beschreven is deze aanbeveling vooral gebaseerd op consensus van de auteurs van de richtlijn. Vooral het risico op anafylactische shock is de grootste reden om dit in tweede lijn te behandelen. Daarenboven bevelen we aan om kinderen met vermoeden van IgE-gemedieerde koemelkallergie door te verwijzen naar tweede lijn, dan is het enigszins ook logisch dat de opstart van de behandeling daar ook plaatsvindt. In de DRACMA-richtlijn (11) wordt er niet gesproken over doorverwijzing naar tweede lijn voor de behandeling van IgE-gemedieerde koemelkallergie. De reden hiervan zou kunnen zijn dat de beoogde gebruikers van deze richtlijn niet enkel huisartsen zijn, maar de aanbevelingen zijn ook gericht naar tweede lijn.

Dat kinderen met niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie in eerste lijn kunnen behandeld worden en de tijdsperiode die hiervoor aangeraden wordt, komt wederom uit de CKS-richtlijn (8), wat op zijn beurt gebaseerd is op expert opinie uit een aantal review artikels geciteerd in de CKS-richtlijn. In het artikel van Mousan et al. wordt dezelfde periode beschreven van koemelkvrij dieet, dus minstens zes maanden of tot het kind de leeftijd van negen tot twaalf maanden bereikt heeft. Extra hieraan gevoegd is dat bij IgE-gemedieerde koemelkallergie het dieet best verdergezet wordt tot leeftijd van twaalf tot achttien maanden. (2) Maar we volgen de piste om IgE-gemedieerde koemelkallergie in tweede lijn te behandelen, dus dit is hier niet van toepassing. In het artikel van Lifschitz et al. wordt geschreven dat een herevaluatie moet plaatsvinden elke zes maanden als het kind onder de één jaar is en elke zes tot twaalf maanden als het kind ouder is dan één jaar. (3) Dit komt ook overeen met wat we hier aanbevelen en wat Paulien zal aanbevelen in haar stukje over follow-up. Het lijkt mij heel belangrijk dat er een tijdspanne geplakt wordt op de aanbeveling. Na een gesprek met mijn co-promotor kwam naar boven dat er heel veel kinderen te lang en dus vaak onterecht op koemelkvrije voeding blijven staan. Vooral naar kost naar de maatschappij toe is dit nadelig, want koemelkvrije formules zijn nu eenmaal duurder dan gewone voeding. De studies zijn ook nog niet helemaal overtuigd naar de langetermijneffecten van koemelkeiwitvrije voeding. Op korte termijn zijn ze niet nadelig, maar er zijn nog onvoldoende studies over de langetermijneffecten. (13) Net daarom vond ik het belangrijk dat die tijdsperiode in de aanbeveling vermeld stond, zodat de huisarts weet wanneer hij kan beginnen denken aan een poging tot herintroductie van koemelk.

De aanbeveling over de extra inname van calcium en vitamine D bij borstvoedende moeders op koemelkvrij dieet is een extra aanvulling die niet in de oorspronkelijke Duodecim richtlijn vermeld staat. Dit wordt aanbevolen in de CKS-richtlijn (8) en komt ook terug in het artikel van Mousan et al., waar ook bij borstvoeding dagelijks 1000mg calcium en 400IU vitamine D aanbevolen wordt. Dit is vooral om nutritionele tekorten te vermijden bij de moeder. (2)

De DRACMA-richtlijn suggereert een extensief hydrolysaat als eerstelijnsbehandeling in de meerderheid van de gevallen. Rijsthydrolysaten worden als equivalent beschouwd in de landen waar deze beschikbaar zijn. Aminozuurformules worden enkel aanbevolen in zeer ernstige klinische situaties of bij non-responders op een extensief hydrolysaat. DRACMA beveelt ook aan dat een extensief hydrolysaat de voorkeur heeft op een sojaformule. (11, 13) De CKS-richtlijn vermeldt op zijn beurt dat aminozuurformules enkel een optie zijn voor kinderen die extensieve hydrolysaten niet tolereren of de kinderen met zeer ernstige symptomen. Hierin wordt ook gezegd dat een sojaformule geen eerste keuze is en niet mag gebruikt worden onder de leeftijd van 6 maanden. (8) Al deze evidentie wordt bevestigd in het artikel van Mousan et al., Lifschitz et al., Vanderhoof et al. en Vandenplas. (2-3, 16-17)

Het is kosteneffectiever om een extensief hydrolysaat te verkiezen boven een aminozuurformule omwille van de kostprijs. Daarenboven wordt een extensief hydrolysaat getolereerd door meer dan 90% van de kinderen. (3, 8) Een extensief hydrolysaat kost twee tot drie keer meer dan een gewone standaardmelk, maar in vergelijking met aminozuurformules zijn ze goedkoper, een aminozuurformule kost zes tot acht keer meer dan een extensief hydrolysaat. (11, 13). Onder bepaalde voorwaarden is tussenkomst door de ziekteverzekering voorzien bij de aankoop van aminozuurformules maar daarvoor heb je een voorschrift nodig van de kinderarts. Je bekomt dit dus enkel via de tweede lijn.

Een extensief hydrolysaat wordt verkozen boven een sojaformule omdat een sojaformule algemeen niet aanbevolen wordt als eerste keuze omwille van de kruisreactiviteit tussen soja en koemelkproteïne. Soja heeft 60% kruisreactiviteit met koemelkeiwit bij niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie en 14% bij IgE-gemedieerde koemelkallergie. (2) Er is minder biologische beschikbaarheid van mineralen (zink, ijzer, calcium) en er is een verhoogd aluminiumgehalte in sojavoeding. (14) Sojaformule wordt afgeraden bij kinderen onder de zes maanden omdat het isoflavines bevat, wat een zwak oestrogeen effect heeft en fytaat bevat, wat de absorptie van mineralen vermindert waardoor er risico is op nutritionele tekorten. (2, 13) Aan de keerzijde van de medaille zien we wel dat een sojaformule een betere smaak heeft en goedkoper is dan een extensief hydrolysaat! (14, 17) De geformuleerde aanbeveling hecht een hogere waarde aan een adequate nutritionele intake dan aan kostprijs en smaak. De aanbeveling suggereert dat een extensief hydrolysaat moet verkozen worden boven een sojaformule. Het beveelt niet aan dat je een sojaformule kost wat kost niet mag gaan gebruiken, tenzij onder de zes maanden. Dit heeft als consequenties dat je zo'n formule niet als eerste keuze gaat aanraden aan de patiënt, maar dat je het eventueel wel kan overwegen als het kind ouder is dan zes maanden en de ouders in een financieel moeilijke situatie zitten, het kind het extensief hydrolysaat niet lust, of als er een heel sterke voorkeur is door de ouders (bijvoorbeeld veganisten, vegetariërs).

Rijsthydrolysaten worden niet als eerste keuze aanbevolen omdat ze nog niet universeel beschikbaar zijn zoals de extensieve hydrolysaten. Hier in België zijn ze wel te verkrijgen. De studies omtrent rijsthydrolysaten zijn wel veelbelovend, ze zouden een goede nutritionele waarde hebben en ook veilig zijn in de behandeling van koemelkallergie. (13, 17) Ook hier kan je bovenstaande opmerking op toepassen.

Randinformatie

- Werk indien mogelijk samen met een diëtist bij het opstarten van een koemelkvrij dieet.
- Geef voldoende uitleg en geef informatie mee.
- Borstvoeding wordt sterk aanbevolen als eerste keuze in de behandeling van koemelkallergie. Wanneer dit niet mogelijk is, kunnen de koemelkeiwitvrije voedingen aangewend worden.
- Het toevoegen van LGG (Lactobacillus Rhamnosus GG) aan de koemelkeiwitvrije formule zou het ontwikkelen van tolerantie bij kinderen met koemelkallergie versnellen en zou de incidentie van andere allergische manifestaties reduceren.

Toelichting totstandkoming randinformatie

De randinformatie is gebaseerd op de literatuur die beschreven is in voorgaande paragraaf. Ik wilde nog eens benadrukken dat borstvoeding eerste keuze behandeling blijft en dat niet per sé direct overgeschakeld moet worden op een koemelkeiwitvrije kunstvoeding. Samenwerken met een diëtist en het geven van voldoende uitleg is overgenomen uit de oorspronkelijke Duodecim richtlijn en is in voorgaande besprekingen al aan bod gekomen. De informatie rond LGG is deels overgenomen uit de oorspronkelijke Duodecim richtlijn. In de oorspronkelijk gevonden literatuur vond ik hierover iets terug in het artikel van Lifschitz et al. Daarin wordt vermeld dat de WAO geconcludeerd heeft dat geen enkel probiotica supplement een grote invloed heeft op het verloop van allergische manifestaties. 1 RCT gepubliceerd vlak na die uitspraak van de WAO toont aan dat het toevoegen van LGG aan de therapeutische formule een impact heeft op het bekomen van tolerantie. Je zou sneller tolerantie bereiken als LGG toegevoegd is aan de hypoallergene formule. (3) Nadien deed ik nog een bijkomende search om na te gaan of dit inderdaad correct is. Een artikel van Guest et al. heeft als conclusie dat er sneller tolerantie bereikt wordt als LGG toegevoegd is aan de hypoallergene formule. (21) In een heel recente studie van Canani et al. werd onderzoek gedaan naar het toevoegen van LGG aan een extensief hydrolysaat. Conclusie van deze studie was dat een extensief hydrolysaat met LGG de incidentie van andere allergische manifestaties reduceert en dat het de ontwikkeling van orale tolerantie versnelt bij kinderen met IgE-gemedieerde koemelkallergie. (22). Ook in het artikel van Vandenplas staat dat het toevoegen van LGG aan het eliminatiedieet het ontwikkelen van tolerantie zou versnellen. (17)

3.3 Implementatiefase

3.3.1 Peer review

We legden de eerste versie van de nieuw opgestelde richtlijn voor aan onze mede-HAIO's in twee seminariegroepen. In totaal vulden negentien personen onze vragenlijst in. In bijlage 5 kan je in detail alle resultaten terugvinden van de ingevulde vragenlijst. Hieronder worden de resultaten besproken die een implicatie hebben op mijn onderzoeksvragen. De andere resultaten worden besproken in de masterthesis van Paulien De Burghgraeve.

Slechts zeven van de negentien HAIO's heeft al eens een kind op consultatie gehad waarbij koemelkallergie vermoed werd. Van de zeven HAIO's die al zo'n vermoeden hadden, maakten 29% een onderscheid tussen de IgE- en de niet-IgE-gemedieerde vorm, achtten maar 43% zichzelf in staat om zelf een behandeling op te starten en gingen slechts 50% een herintroductie met koemelk inplannen na een behandelingsperiode. Eén van de HAIO's die ja antwoordde op alle vragen was iemand die een maand op kindergastro-enterologie gewerkt heeft als coassistent. Deze persoon was daar een aantal keer met koemelkallergie in aanraking gekomen en heeft hierdoor op heden meer kennis omtrent het onderwerp. We kunnen uit deze resultaten met voorzichtigheid concluderen dat er onvoldoende kennis is omtrent koemelkallergie.

Na het lezen van de richtlijn gaf 58% van de respondenten aan dat ze in staat zijn om een onderscheid te maken tussen IgE- en niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie op basis van anamnese en klinisch onderzoek. De personen die zich onbekwaam achtten hiervoor, gaven als grootste reden aan dat er veel overlappende symptomen zijn, en dit maakt het onderscheid maken niet gemakkelijk. Men gaf ook aan dat sommige symptomen moeilijk te evalueren en te objectiveren zijn bij hele kleine kinderen, zoals bijvoorbeeld jeuk. Voor de lezers in deze peer review was vooral het tijdsspectrum bruikbaar in het maken van het onderscheid, namelijk de snelheid van het ontstaan van een reactie. Ook gebrek aan ervaring kwam als reden naar boven waarom het opsplitsen niet voor de hand liggend is. Bij de vraag of een onderscheid maken tussen deze twee vormen van koemelkallergie nuttig is, antwoordde 95% van de respondenten ja. De reden die hiervoor aangehaald werd was dat het een verschil in aanpak, behandeling en follow-up vergt, met als gevolg dat een onderscheid maken dus zeker zinvol is.

Na het lezen van de aanbevelingen en randinformatie omtrent diagnose voelde 89% zich vertrouwd met het stellen van de diagnose. Twee personen noteerden als opmerking dat ze meer vertrouwd zijn na het lezen van de richtlijn, maar dat het een moeilijk ziektebeeld blijft. Iemand die 'nee' antwoordde, gaf als reden aan dat er wat praktijkervaring nodig zal zijn om hen nog méér vertrouwd te maken met deze pathologie. 68% van de respondenten zou de doorverwijscriteria hanteren die in de aanbeveling geformuleerd worden. Redenen hiervoor zijn dat op die manier een deel van de patiënten verder in eerste lijn behandeld kunnen worden. Iemand gaf ook als reactie dat het spijtig is dat veel ouders onmiddellijk naar de pediater gaan met een ziek kind en de eerste lijn hierdoor vaak overslaan. 21% zou systematisch alle kinderen met een vermoeden van koemelkallergie gaan doorverwijzen naar de kinderarts. De reden die hier aangegeven werd berust opnieuw op gebrek aan ervaring en 'op safe spelen'. 68% zou na het lezen van de richtlijn een herintroductie van koemelk inplannen na twee tot zes weken eliminatiedieet ter bevestiging van de diagnose. 32% zou het niet doen en hiervoor werden ook enkele redenen aangehaald: 'een herintroductie is heel ingrijpend voor het kind en de familie', 'het hangt ervan af hoe bereid de ouders zijn om mee te werken. Als het kindje beter is dan vinden ouders het misschien wel moeilijk om iets te geven dat hun kind mogelijks weer ziek zal maken', 'ik denk dat veel ouders dit zelf niet willen. Ik heb het zelf nog niet veel gezien maar op mijn stage pediatrie wel enkele keren. Toen merkte ik dat de ouders hier vaak weigerachtig tegenover staan. Natuurlijk hangt het er ook van af hoe de arts het communicatief overbrengt.' Eén ja-stemmer schreef als opmerking dat hij toch zou twijfelen als het kind 'echt goed' is met de nieuwe melk of met het koemelkvrij dieet van de moeder. Ten slotte vonden alle respondenten de bijhorende randinformatie nuttig.

Na het lezen van aanbevelingen omtrent behandeling zouden 95% van de respondenten de behandeling van niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie zelf instellen als huisarts. Eén persoon zou wel doorverwijzen en gaf hiervoor volgende reden op: 'gezien het vage onderscheid in diagnostiek tussen IgE- en niet IgE-gemedieerde allergie zou ik voor diagnostiek verwijzen naar de tweede lijn, waar dan waarschijnlijk automatisch ook de behandeling zal worden ingesteld.' Voor het lezen van de richtlijn gaf 43% aan dat ze voldoende kennis hadden omtrent de behandeling van koemelkallergie. Na het lezen van de richtlijn was dat 68%. De redenen waarom er nee geantwoord werd, gingen vooral over onvoldoende kennis omtrent de beschikbare koemelkeiwitvrije formules. Er worden geen concrete namen van melkformules vermeld in de richtlijn en een aantal lezers wisten niet onmiddellijk welk product ze praktisch moeten gaan opstarten. Iemand noteerde dat er nood is aan wat meer praktische informatie omtrent de behandeling: 'wat zijn de verkrijgbare extensieve hydrolysaten? Wat houdt een concreet dieet in voor de moeder indien ze borstvoeding heeft?' Een andere respondent schreef als tip erbij om misschien enkele specifieke merknamen toe te voegen aan de richtlijn. Ten slotte vonden 89% van de respondenten de randinformatie nuttig.

Finaal vonden 95% van de respondenten de kernboodschappen duidelijk. De richtlijn werd als praktisch en behandelingsgericht beschreven, met duidelijke kernboodschappen. Iemand gaf aan dat een flowchart een meerwaarde zou zijn ter verduidelijking van de richtlijn.

Conclusie: het onderscheid maken tussen de twee vormen van koemelkallergie werd als nuttig beschouwd, maar werd niet altijd als even gemakkelijk ervaren omwille van de overlappende symptomen. Het verschil in tijdspresentatie werd wel als duidelijk ondervonden door de respondenten. Eén van de redenen waarom we de richtlijn geadapteerd hebben, is omdat er in de oorspronkelijke richtlijn geen onderscheid gemaakt werd tussen IgE- en niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie. De overgrote meerderheid van de respondenten volgt ons dus in het idee dat het onderscheid maken tussen deze twee entiteiten een meerwaarde is naar verdere aanpak en behandeling toe. Als de aanbevelingen rond diagnose niet gevolgd werden door de respondenten, kwam dit vooral door gebrek aan praktijkervaring en onzekerheid rond het onderwerp. De herintroductie van koemelk na een eliminatiedieet ter bevestiging van de diagnose is stof tot discussie. Theoretisch klopt dit, maar in de praktijk gaan sommige respondenten dit toch achterwege laten omwille van de bijkomende last voor patiënt en ouders. De meerderheid van de respondenten ziet het haalbaar om een behandeling bij niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie zelf op te starten in de huisartsenpraktijk, maar ze ontbreken nog wat praktische

informatie om dit optimaal te kunnen doen. Over het algemeen werd de richtlijn goed onthaald door onze mede-HAIO's. Om alles visueel duidelijker en beknopter te maken voor de huisarts werd in de volgende fase een flowchart ontwikkeld vertrekkende vanuit onze aanbevelingen.

3.3.2 Opstellen flowchart en toetsing aan expertpanel

Hieronder kan je een samenvatting vinden van de feedback die we kregen van de kinderartsen van AZ Delta op onze richtlijn en bijhorende flowchart. De definitieve flowchart kan je terugvinden in bijlage 9.

De kinderartsen begonnen hun feedback met het feit dat het stellen van de diagnose koemelkallergie niet gemakkelijk is, ook niet voor hen, 'omdat je niet veel tastbaars hebt in vergelijking met sommige andere aandoeningen'. De bemerking kwam dat IgE-gemedieerde koemelkallergie eerder uitzonderlijk is.
Vervolgens gaf dokter Logghe de opmerking dat er geen onderscheid gemaakt werd in de leeftijd van het kind bij het opsommen van de symptomen. Bepaalde symptomen, zoals jeuk en misselijkheid, zijn bij kinderen onder de drie maanden moeilijk te interpreteren. Het is nog altijd een verschil of je nu een kind van twee maanden of een kind van negen maanden voor je zitten hebt. De opgesomde symptomen zijn ook heel aspecifiek. Veel baby's hoesten of piepen wel eens en dit kan zelfs in combinatie met darmkrampen. Voor een huisarts is het maken van een onderscheid bij hele jonge kinderen daarom niet gemakkelijk. De symptomen op zich zijn zeker juist, maar bij een baby van bijvoorbeeld twee weken oud ga je daar niet zoveel mee zijn. Naar aanleiding van bovenvermelde commentaar kwamen de kinderartsen tot de consensus dat de tabel met opgesomde symptomen minder bruikbaar is bij hele jonge kinderen. Het voorstel werd gedaan om bij de tabel te vermelden dat deze moeilijk hanteerbaar is op hele jonge leeftijd, en naarmate het kind ouder wordt de tabel meer bruikbaar wordt. Dokter Ide voegde hieraan toe dat het gelijk hoe moeilijk blijft om op heel jonge leeftijd de diagnose te stellen, maar dat er bij gecombineerde symptomen een hoge graad van verdenking moet zijn.

Dokter Els Ide, de kindergastro-enteroloog, bevestigde dat een herintroductie van koemelk bij niet-IgE-gemedieerde allergie wel degelijk gebeurt in de praktijk om na te gaan of symptomen terugkomen na eliminatie van koemelk. Zeker bij twijfelgevallen wordt een eliminatie/provocatie test gedaan om te kijken of symptomen opnieuw uitgelokt kunnen worden. Als de kinderen écht goed zijn met koemelkvrije melk zou ze de herintroductie ook wel eens durven achterwege laten. De tijdsperiode van twee tot zes weken werd eveneens als correct beschouwd.

Vervolgens leidde de term koemelkallergie tot een discussie. Kan er wel gesproken worden over 'allergie' indien deze niet-IgE-gemedieerd is? De kinderartsen stelden voor om dit na te gaan in de literatuur en zo nodig te spreken over koemelkeiwitintolerantie.

Hierna gaf dokter Ysenbaert een terechte opmerking, namelijk dat er gesproken moet worden van een 'doorgedreven hypoallergene formule' of een 'koemelkeiwitvrije formule' in plaats van een 'hypoallergene formule'. Als de hier laatst vermelde benaming gebruikt wordt, kan dit verkeerdelijk geïnterpreteerd worden als een partieel hydrolysaat. Dit is echter onvoldoende voor zowel de diagnostische fase als voor de behandeling van koemelkallergie.

Na deze bemerking kwam opnieuw de leeftijd van het kind ter sprake, nu in kader van het uitvoeren van huidpriktesten en het bepalen van specifiek IgE in de diagnostiek van koemelkallergie. De kinderartsen vertelden dat ze geen huidpriktesten uitvoeren onder de leeftijd van zes maanden omdat deze onvoldoende betrouwbaar zijn. Ook omtrent deze leeftijdsgrens is er geen consensus. Sommige artsen hanteren de grens van drie maanden, sommigen zelfs de grens van één jaar. Dit geldt tevens ook voor het bepalen van specifiek IgE.

Verder kwam de behandeling en follow-up van kinderen met koemelkallergie ter sprake. Ook in de praktijk gebeurt de herintroductie van koemelkeiwitten stapsgewijs. Er zou een Belgische melkladder beschikbaar zijn, maar deze is moeilijk in handen te krijgen. De kindergastro-enteroloog 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. De kinderartsen zijn het eens met de voorgestelde duur van het eliminatiedieet, namelijk minstens zes maanden of tot het kind de leeftijd van negen tot twaalf maanden bereikt heeft. Dokter Ide beaamde dit extra met de opmerking dat de aminozuurformules voor maximum zes maanden voorgeschreven kunnen worden, waarna er een uitlokking met koemelk moet gebeuren. De kinderartsen gingen akkoord met de volgorde van voorkeur van soort koemelkeiwitvrije formule. Hierop kwam de opmerking dat een sojaformule voor kinderen onder de twaalf maanden zelfs niet meer te verkrijgen is in België. Ze bevestigen ook dat er wat onenigheid is over het gebruik van rijsthydrolysaten. Er zijn daar een aantal kritiekpunten over, onder andere dat het kind minder snel tolerant zou zijn aan koemelkeiwit omdat je nooit echt gesensibiliseerd wordt voor koemelk. Hierover is er echter veel discussie.

Tenslotte vroegen wij aan de kinderartsen of er op heden veel huisartsen zijn die zelf het initiatief in handen nemen bij een vermoeden van koemelkallergie, of als ze snel gaan doorsturen? De artsen hadden de indruk dat huisartsen snel doorsturen naar tweede lijn indien er gedacht wordt aan koemelkallergie. Sommige huisartsen durven wel zelf de voeding van een kind overschakelen naar een extensief hydrolysaat zoals Nutramigen®, maar in een latere fase koemelk opnieuw herintroduceren gebeurt onvoldoende.

Algemeen vindt ons expertenpanel het een goed en duidelijk overzicht. Ondanks het feit dat het een heel moeilijke materie is, zijn we erin geslaagd om het in een overzichtelijke flowchart te gieten.

3.3.3 Feedback huisartsen

We legden de opgestelde flowchart voor aan een aantal huisartsen. Alle resultaten kan je terugvinden in bijlage 7. In totaal kregen we zestien ingevulde enquêtes terug. Hiervan waren er vijf HAIO's, en zes die bij Kind en Gezin tewerkgesteld zijn. Dit is een lage responsgraad, met als gevolg dat we de hieronder beschreven vaststellingen niet onmiddellijk mogen veralgemenen naar de algemene huisartsenpopulatie. Hieronder worden de resultaten besproken die een implicatie hebben op mijn onderzoeksvragen. De andere resultaten worden besproken in de masterthesis van Paulien De Burghgraeve.

11 van de 16 huisartsen heeft al eens een kind op consultatie gehad waarbij koemelkallergie vermoed werd. Voor het bekijken van de flowchart voelden 44% van de huisartsen zich bekwaam om zelf de diagnose koemelkallergie te stellen. Diegene die zich hier niet bekwaam in vonden, gaven hiervoor volgende redenen aan: 'onduidelijke symptomatologie', 'ontbreken technische onderzoeken ter bevestiging van de diagnose', 'onvoldoende ervaring', 'te complex' en 'onvoldoende kennis'. De helft van de huisartsen gaf aan dat ze voldoende kennis hadden om de behandeling zelf op te starten. 'Onvoldoende expertise', 'oudere patiëntenpopulatie', 'onvoldoende ervaring omtrent mogelijke behandelingen' zijn de voornaamste redenen waarom de andere 50% te weinig kennis ervaart in het opstarten van een behandeling. Slechts 19% van de respondenten weet hoe de verdere follow-up verloopt bij kinderen met koemelkallergie. Hier werden geen redenen ingevuld door de huisartsen. Alle artsen zagen een meerwaarde in een beknopt overzicht over de diagnose en verdere aanpak van koemelkallergie.

Na het doornemen van de flowchart vonden 94% van de huisartsen de geformuleerde doorverwijscriteria nuttig. 81% van de huisartsen zou ook de flowchart volgen wat betreft doorverwijzing naar de kinderarts, dus enkel in de specifiek vermelde situaties. 19% zou toch systematisch alle gevallen doorsturen naar de pediater. Hiervoor werden geen redenen opgegeven door de respondenten. 69% zou een herintroductie inplannen na twee tot zes weken eliminatiedieet na het bekijken van de flowchart. Dit percentage ligt in dezelfde lijn als de resultaten in de peer review. De aangehaalde redenen om het niet te doen, komen ook overeen met deze die aangekaart zijn in de peer review: 'te ingrijpend voor de ouders en patiënt', 'het kind is dan goed, en dan ga je het terug uitlokken'. Ten slotte vond iedereen de voetnoten nuttig.

Na het bekijken van de flowchart gaf 88% aan dat ze nu wel voldoende kennis hebben om de behandeling op te starten, wat een stijging is van 38% in vergelijking met voor het lezen van de flowchart. Gebrek aan ervaring

werd aangehaald door de 12% die nog steeds onvoldoende voeling hiermee ervaren. Wat meer praktische praktijkervaring zal dus nodig zijn om dit percentage te verhogen. Van die 88% vindt 75% het duidelijk welke de mogelijke behandelingsopties zijn. Ook hier wordt aangegeven dat er gerust wat merken van koemelkeiwitvrije formules vermeld mogen worden. Ten slotte vond iedereen de voetnoten nuttig.

Als we resultaten van de stellingen bekijken, zien we dat de flowchart globaal positief onthaald wordt door de huisartsen. De grote meerderheid van de respondenten vindt deze flowchart nuttig, overzichtelijk en gemakkelijk te interpreteren. Het merendeel van de huisartsen voelt zich bekwamer in de aanpak van koemelkallergie met deze flowchart en 88% zou er ook beroep op doen in de dagelijkse praktijk.

3.4 Aanpassingen na de implementatiefase

3.4.1 Overzicht aanpassingen

Aan de randinformatie omtrent het uitvoeren van een huidpriktest of het bepalen van specifiek IgE in tweede lijn werd nog toegevoegd dat deze testen minder betrouwbaar zijn onder de leeftijd van zes maanden. Dit op basis van de opmerking die de kinderartsen ons gaven tijdens hun feedback.

Na opzoeking in de literatuur werd de term koemelkallergie behouden en niet vervangen door de term intolerantie. 'Intolerantie' is eerder een verzamelnaam voor alle reacties die je kan doen op voeding. De correcte diagnose van 'allergie' is een hypersensitiviteitsreactie specifiek getriggerd door een immunologisch mechanisme. (3) De WAO-definitie voor koemelkallergie is 'een hypersensitiviteitsreactie veroorzaakt door specifieke immunologische reacties op koemelkeiwit'. Koemelkallergie is dus een abnormale immunologische reactie op eiwitten in koemelk. (2) IgE-gemedieerde koemelkallergie is een vorm van type één hypersensitiviteit, terwijl niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie een type vier immunologische reactie is. Een type één reactie is IgE-gemedieerd, waarbij in de eerste fase, de 'sensitisatie', IgE-antilichamen tegen koemelkeiwit geproduceerd worden door het immuunsysteem, die zich vervolgens vasthechten aan mastcellen en basofielen. Bij een volgende blootstelling aan koemelkeiwit volgt een 'activatie' waarbij inflammatoire mediatoren vrijgezet worden uit de mastcellen en basofielen. Een type vier reactie is voornamelijk T-celgemedieerd. (2, 11) Koemelkallergie is dus niet hetzelfde als koemelkintolerantie. De eerste term spreekt over een immuungemedieerde reactie, terwijl de term intolerantie meer wijst op lactasedeficiëntie. Het immunologisch systeem is niet betrokken bij lactose-intolerantie. (2, 7, 11)

Naar aanleiding van de opmerking zowel in de peer review als in de enquête omtrent de flowchart dat er gerust enkele merknamen mogen toegevoegd worden van extensieve hydrolysaten, aminozuurformules…, heb ik merknamen toegevoegd. Ik heb ervoor gekozen om alle formules ter behandeling van koemelkallergie die momenteel in België beschikbaar zijn te vermelden. Slechts enkele merknamen vermelden zou niet correct zijn, aangezien ik op die manier een persoonlijke voorkeur zou uitspreken over welke formule gebruikt moet worden. Op die manier neem ik een neutrale houding aan. Het zou ook niet correct zijn om in een richtlijn bepaalde formules naar voren te schuiven, in een richtlijn moet alle objectieve informatie vermeld worden. Er zijn heel wat producten op de markt ter behandeling van koemelkallergie en de verschillende firma's botsen wat tegen elkaar op om te bewijzen dat zij de beste formule hebben. Welke formule nu degelijk de beste is, valt buiten het bestek van deze thesis. Dit vergt namelijk een nieuw, uitgebreid literatuuronderzoek en is materie voor een nieuwe onderzoekspaper. Dit zijn alle huidige beschikbare extensieve hydrolysaten in België: Nutrilon Pepti 1-2®, Nutrilon Pepti Lactosevrij®, Nutramigen LGG 1-3®, Novalac Allernova AR® (ingedikt extensief hydrolysaat), Pregestimil®, Alfare® en Althera®. Huidige beschikbare aminozuurformules zijn Neocate® en Nutramigen Puramino®. Het in België beschikbaar rijsthydrolysaat is Novalac Novarice®. Dit is op basis van de laatst uitgebrachte update van kunstvoedingen uitgaande van Kind en Gezin. (23)

Een sojaformule is in België niet meer verkrijgbaar onder de twaalf maanden. Toch heb ik ervoor gekozen de aanbeveling te laten staan want de sojaformules kunnen wel online verkregen worden, niet op Belgische

websites, maar dan bijvoorbeeld vanuit Frankrijk. Op heden wordt er veel besteld via internet en als de ouders echt staan op een sojaformule kunnen ze er zeker aan geraken, ondanks dat het hier in België niet meer verkocht wordt. De kernboodschap blijft dat het conform de gelezen literatuur afgeraden wordt om een sojaformule te gebruiken onder de leeftijd van zes maanden.

Er kwam ook een voorstel om in bijlage een document toe te voegen hoe een koemelkvrij dieet voor een moeder die borstvoeding geeft er zou kunnen uitzien. Ik heb ervoor gekozen om dit niet toe te voegen aan de randinformatie en aan de flowchart, omdat de aanbevelingen stimuleren om samen te werken met een diëtist om een koemelkvrij dieet in te stellen. Er is ook geen algemeen protocol van hoe een koemelkvrij dieet er moet uitzien, de aanpak zal ook wat verschillen van diëtist tot diëtist.

3.4.2 Definitieve richtlijn

In bijlage 8 kan de definitieve versie van de opgestelde richtlijn teruggevonden worden. Deze omvat zowel de aanbevelingen die hierboven beschreven zijn, alsook de aanbevelingen opgesteld door mijn collega HAIO Paulien De Burghgraeve. Voor de totstandkoming van Paulien haar aanbevelingen verwijs ik graag door naar haar masterproef.

3.4.3 Definitieve flowchart

In bijlage 9 kan de definitieve versie van de flowchart teruggevonden worden.

4 Discussie

De totstandkoming van de geadapteerde richtlijn koemelkallergie was een nauwgezet proces die op een uniforme en gestandaardiseerde manier gebeurde met behulp van de matrix opgesteld door EBMPracticeNet. Alle uitgevoerde stappen werden steeds besproken op begeleidingsmomenten en werden ook telkens nagezien door de leescommissie. Dat we zo goed begeleid waren en dat alles op zo'n transparante manier gebeurde, is een sterkte in onze masterproef. Daarenboven doorliepen mijn thesispartner en ik individueel alle stappen, om achteraf de gevonden resultaten samen te leggen. Er werd continu overlegd met elkaar en onenigheden werden besproken tot er een consensus bereikt werd. Zowel Paulien als ik hadden op voorhand geen ervaring met de ADAPTE-procedure, het was voor ons dan ook een hele uitdaging om dit project tot een goed einde te brengen. Enerzijds was het voor ons een enorm leerrijk en interessant proces, anderzijds zijn we ons bewust dat dit ook een mogelijke zwakte is in onze thesis.

Het is opmerkelijk hoeveel stappen doorlopen moeten worden om tot een richtlijn te komen. Voor het schrijven van deze thesis had ik daar weinig tot geen besef van. Er moet stap per stap verantwoord worden hoe je tot een bepaalde uitspraak of conclusie komt. Tijdens de screeningsfase viel op dat veel aanbevelingen uit de weerhouden richtlijnen gebaseerd waren op consensus, expert opinies en reviewartikels. De graad van aanbeveling en het niveau van evidentie kon niet altijd teruggevonden worden, en als deze vermeld was, dan ging het in het merendeel van de gevallen over zwakke aanbevelingen met een laag niveau van evidentie. In de bijkomende literatuursearch werden ook geen nieuwe studies gevonden met een hoge methodologische kwaliteit. Zodoende kregen alle nieuwe aanbevelingen een graad C toegekend omdat ze gebaseerd zijn op zwakke wetenschappelijke evidentie.

Na het doorlopen van de volledige matrix bekwamen we een eerste versie van een geadapteerde richtlijn. De daaropvolgende aftoetsing bij onze collega-HAIO's, bij de kinderartsen van AZ Delta en bij een aantal huisartsen was een absolute meerwaarde in het proces. Er kwamen interessante aanvullingen en mogelijke aanpassingen aan bod, vooral naar de praktisch toepasbare kant van de richtlijn. Een richtlijn mag dan wel theoretisch volledig correct onderbouwd zijn, ze moet nog altijd toepasbaar zijn. De peer review werd afgenomen bij onze collega-HAIO's uit onze eigen seminariegroepen. Dit ging om een beperkt aantal responsen. Tijdens het verwerken van de resultaten werd vastgesteld dat sommige vragen verkeerd begrepen werden en af en toe werd een antwoord blanco gelaten. Er bestaat hier ook de mogelijkheid dat er sociaal gewenste antwoorden gegeven zijn. Dit zijn een aantal minpuntjes die we in het achterhoofd moeten houden bij het interpreteren van de resultaten. Ook bij de enquête die we verspreid hebben omtrent de flowchart kunnen een aantal opmerkingen gemaakt worden. Een zwakte hier is eveneens de beperkte respons die we kregen op de vragenlijsten verstuurd naar de huisartsen, waardoor we slechts een beperkt aantal meningen in rekening gebracht hebben. De reden van de lage responsgraad kan enerzijds te maken hebben met het onderwerp koemelkallergie waar niet alle huisartsen interesse voor hebben. Anderzijds werd de vragenlijst verstuurd in de winterperiode toen het merendeel van de huisartsen het heel druk hadden. Ook hier kunnen sociaal gewenste antwoorden voorkomen, aangezien de vragenlijst ook ingevuld werd door collega's van de eigen praktijk. Ten slotte was het uitwisselen van informatie met de kinderartsen heel interessant. Ouders gaan soms vaak onmiddellijk naar de pediater, en daarom was het leerrijk om de mening van de lokale kinderartsen te horen over de plaats van de huisarts in dit complexe thema. Daarenboven werd de uitgewerkte flowchart heel positief onthaald.

Een groot punt van discussie die meermaals naar boven kwam is de herintroductie na twee tot zes weken eliminatiedieet ter bevestiging van de diagnose. Terechte bedenking is dat als een kind eindelijk goed is met een bepaalde melk, ouders graag bij die behandeling blijven uit angst dat de 'miserie' opnieuw zou beginnen. Waarom zou je in godsnaam de klachten terug uitlokken? Mijn inziens is het toch belangrijk om die herintroductie te stimuleren, net om het aantal vals positieve resultaten te beperken. Het feit dat er hier in België quasi nergens een dubbelblind placebogecontroleerde voedselprovocatie gebeurt, is al een gegeven dat ervoor zorgt dat er meer kinderen vals positief de diagnose koemelkallergie krijgen. Een open provocatie wordt

in de literatuur aanvaard maar geeft terug meer kans op vals positieve resultaten. Het is uit praktische overwegingen dat dit goedgekeurd is. Maar als we dan ook nog eens de herintroducties gaan laten voor wat het is, dan gaan we de ratio vals positieven nog vergroten. Geneeskunde is geen kookboekgeneeskunde. Evidence Based geneeskunde is ondanks wat de naam veronderstelt geen blinde leidraad. Het is niet altijd wit of zwart, soms kan het eens grijs zijn. Richtlijnen ga je niet blindelings volgen, ze zijn eerder een houvast en een hulpmiddel. We weten dat in theorie een herintroductie een meerwaarde is maar dat wil daarom niet zeggen dat het in de praktijk heel praktisch toepasbaar is. Ik denk dat dit hier van patiënt tot patiënt bekeken moet worden en dat er samen met de ouders een gezamelijke beslissing bekomen moet worden. Je reikt de informatie aan als huisarts, maar uiteindelijk heeft de patiënt het laatste woord. Een goede uitleg aan de ouders zal hier zeker een positief effect hebben.

5 Conclusie

De redactie van EBMPracticeNet selecteerde de Duodecim richtlijn 'Cow's milk allergy' voor herziening. Na het doorlopen van de screeningsfase werd een majeure adaptatie aanbevolen. Het merendeel van de aanbevelingen uit de huidige Duodecim richtlijn moesten geadapteerd worden naar de Belgische zorgcontext. De grootste reden hiervoor was dat de oorspronkelijke richtlijn geen onderscheid maakte tussen IgE-en niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie. Het doel van de geadapteerde richtlijn is de huisarts een houvast te bieden in de diagnostiek, behandeling en follow-up bij kinderen met (vermoeden van) koemelkallergie. Het is een heel complex onderwerp in alle dimensies en om dit voor de huisarts overzichtelijker te maken, werd aanvullend een praktische flowchart ontwikkeld die positief onthaald werd door kinderartsen en huisartsen. Na goedkeuring van de leescommissie zal de oorspronkelijke Duodecimrichtlijn aangepast worden aan de doorgevoerde veranderingen en zal deze geraadpleegd kunnen worden door de huisarts.

Uit deze masterproef is gebleken dat het stellen van de diagnose koemelkallergie een uitdagend gegeven is omwille van de erg individueel uiteenlopende presentatie van symptomen. Daarnaast is het belangrijk dat een kind niet onterecht en 'zomaar' op een koemelkeiwitvrij dieet komt te staan want substitutieformules brengen een grote kost met zich mee. Omwille van die reden is het ook van belang dat je ze niet nodeloos lang aan een kind gaat geven. Ten slotte is ook de emotionele impact voor de ouders niet te onderschatten. Dit alles illustreert het grote belang van een correcte diagnose en behandeling.

Wat diagnose betreft wordt aanbevolen bij een vermoeden van IgE-gemedieerde koemelkallergie door te verwijzen naar tweede lijn voor verdere diagnostiek. Bij een vermoeden van niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie kan met uitzondering van een aantal specifieke situaties een eliminatiedieet van twee tot zes weken ingesteld worden door de huisarts, dat bij symptoomverbetering gevolgd wordt door een herintroductie van koemelk. Indien de symptomen terugkeren, kan de diagnose koemelkallergie gesteld worden.

Kinderen met niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie kunnen in eerste lijn behandeld worden door middel van een strikt koemelkeiwitvrij dieet voor minstens zes maanden of tot het kind de leeftijd van negen tot twaalf maanden bereikt heeft. Na deze periode dient koemelk terug geïntroduceerd te worden in de voeding onder de vorm van een challenge. Op die manier wordt een onnodig lang koemelkeiwitvrij dieet vermeden.

6 Referenties

(1) The ADAPTE Collaboration (2009). The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0.
(2) Mousan G, Kamat D. Cow's Milk Protein Allergy. Clin Pediatr (Phila). 2016 Oct; 55(11):1054-63.
(3) Lifschitz C, Szajewska H. Cow's milk allergy: evidence-based diagnosis and management for the practitioner. Eur J Pediatr. 2015 Feb; 174(2):141-50.
(4) Morais M, Spolidoro J, Vieira M, Cardoso A, Clark O, Nishikawa A, et al. Amino acid formula as a new strategy for diagnosing cow's milk allergy in infants: is it cost-effective? J Med Econ. 2016 Dec; 19(12):1207-1214.
(5) Cow's milk allergy – Duodecim Medical Publications – Finland – 2014
(6) AGREE Next Steps Consortium. AGREE II. Instrument voor de beoordeling van richtlijnen. Mei 2009.
(7) Centre for Clinical Practice. Food allergy in children and young people. Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2011 Feb. 88p. (Clinical guideline; no. 116)
(8) Cows' milk protein allergy in children; NICE CKS, 2015, geraadpleegd via https://cks.nice.org.uk/.
(9) Koletzko S, Niggemann B, Arato A, Dias J, Heuschkel R, Husby S. Diagnostic approach and management of cow's-milk protein allergy in infants and children: ESPGHAN GI Committee practical guidelines. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012 Aug; 55(2):221-9.
(10) 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.
(11) 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 Jul; 21 Suppl 21:1-125.
(12) 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.
(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 Nov 15; 9(1):35.
(14) 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 Sep-Oct; 43(5):507-26.
(15) Elizur A, Appel M, Goldberg M, Yichie T, Levy M, Nachshon L et al. Clinical and laboratory 2-year outcome of oral immunotherapy in patients with cow's milk allergy. Allergy. 2016 Feb; 71(2):275-8.
(16) 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 Nov; 63(5):531-533.
(17) Vandenplas Y. Prevention and Management of Cow's Milk Allergy in Non-Exclusively Breastfed Infants. Nutrients. 2017 Jul 10; 9(7).
(18) 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 Oct 12; 43(1):93.
(19) Vlieg-Boerstra B, Van der Heide S. Dubbelblinde voedselprovocaties bij kinderen. Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk 2008; 33:16-20.
(20) World Health Organization. Breastfeeding. 2018. Beschikbaar via: http://www.who.int/maternal_child_adolescent/topics/child/nutrition/breastfeeding/en/. Geraadpleegd op 20 februari 2018.
(21) 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 Nov; 3:1-10.
(22) 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 Jun; 139(6):1906-1913.
(23) Kind en Gezin. Schema kunstvoeding december 2017. Beschikbaar via https://www.kindengezin.be/Artsen/voeding/kunstvoeding/default.jsp. Geraadpleegd op 8 april 2018.

7 Bijlagen

7.1 Bijlage 1: matrix

De matrix kan via volgende link met u gedeeld en geraadpleegd worden na doorgeven van uw e-mailadres aan Eileen Van de Putte:
https://docs.google.com/spreadsheets/d/1jhslpp0E_5kaJQOVroIhQBbwEpv-XqrHfslSXpLQzJs/edit#gid=1798597679

7.2 Bijlage 2: GRADE

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'*

7.3 Bijlage 3: 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

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

- Peer review: Nieuwe richtlijn en flowchart voorstellen aan eigen seminariegroep: december

- 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. Va Royen, dr Jan Vanschoenbaak, 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

7.4 Bijlage 4: 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?
   - o Ja
   - o Nee

   Opmerkingen:

2) Zou u het kind doorverwijzen naar de kinderarts voor het stellen van de diagnose?
   - o Nee
   - o Ja, systematisch bij alle gevallen waarbij ik een vermoeden heb
   - o 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?
   - o Ja
   - o Nee → Waarom niet?

   Opmerkingen:

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

   Opmerkingen:

BEHANDELING

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

   Opmerkingen:

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

      Opmerkingen:

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

7.5 Bijlage 5: resultaten peer review

Voor lezen richtlijn	JA	NEE
Reeds in contact gekomen met KMA	37% (7)	63% (12)
Onderscheid maken tussen IgE en niet-IgE	29% (2)	71% (5)
Voldoende kennis opstart behandeling	43% (3)	57% (4)
Herintroductie inplannen na opstart behandeling	50% (3)	50% (3)

Vermoeden van KMA	JA	NEE
Onderscheid maken tussen IgE en niet-IgE	58% (11)	42% (8)
Onderscheid is nuttig	95% (17)	5% (1)
Randinformatie is nuttig	100% (19)	0% (0)

Diagnose	JA	NEE
Vertrouwd met stellen diagnose	89% (16)	11% (2)
Doorverwijzen naar kinderarts	Spec situaties: 68% (13) Systematisch: 21% (4)	11% (2)
Herintroductie inplannen na 2-6 weken eliminatiedieet	68% (13)	32% (6)
Randinformatie is nuttig	100% (19)	100% (0)

Behandeling	JA	NEE
Doorverwijzen naar kinderarts voor behandeling niet-IgE gem KMA	5% (1)	95% (18)
Voldoende kennis voor opstart behandeling	68% (13)	32% (6)
Duidelijkheid mogelijke behandelingsopties	85% (11)	15% (2)
Randinformatie is nuttig	89% (17)	11% (2)

Follow-up	JA	NEE
Nieuwe challenge afspreken	89% (16)	11% (2)
Doorverwijzen naar kinderarts voor uitvoeren challenge	Spec situaties: 82% (14) Systematisch: 6% (1)	12% (2)
Rekening houden met voorgestelde leeftijden bij inplannen challenge	100% (16)	0% (0)
Randinformatie is nuttig	100% (16)	0% (0)

Stijl	JA	NEE
Kernboodschappen duidelijk	95% (18)	5% (1)

7.6 Bijlage 6: vragenlijst huisartsen

KOEMELKALLERGIE: handige flowchart voor de huisarts?

Algemeen

1) Bent u HAIO?
   - Ja
   - Nee
2) Werkt u bij kind en gezin?
   - Ja
   - 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?
   - Ja
   - Nee
3) Vindt u zich als huisarts voldoende bekwaam om de diagnose koemelkallergie te stellen bij een kind?
   - Ja
   - Nee → Waarom niet?

     .....

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

     .....

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

     .....

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

     .....

     .....
3) 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

4) Zou u na het bekijken van de flowchart een herintroductie doen van koemelk na 2-6 weken eliminatiedieet?
   - o Ja
   - o Nee → Waarom niet?

     .....
     .....

5) Vindt u de voetnoten nuttig of overbodig?
   - o Nuttig
   - o 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?
   - o Ja
   - o Nee → Waarom niet?

     .....
     .....

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

     .....
     .....

3) Vindt u de voetnoten nuttig of overbodig?
   - o Nuttig
   - o 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:

7.7 Bijlage 7: resultaten vragenlijst huisartsen

Algemeen	JA	NEE
HAIO	31% (5)	(69%) 11
Kind en Gezin	38% (6)	62% (10)

Voor invullen vragenlijst	JA	NEE
Reeds in contact gekomen met KMA	69% (11)	31% (5)
Bekwaam om diagnose te stellen	44% (7)	56% (9)
Voldoende kennis opstart behandeling	50% (8)	50% (8)
Verdere follow-up gekend	19% (3)	81% (13)
Meerwaarde flowchart	100% (16)	0% (0)

Diagnose	JA	NEE
Bekwaam onderscheid maken tussen IgE en niet-IgE	94% (15)	6% (1)
Criteria doorverwijzing nuttig	94% (15)	6% (1)
Doorverwijzen naar kinderarts	Spec situaties 81% (13) Systematisch 19% (3)	0% (0)
Herintroductie inplannen na 2-6 weken eliminatiedieet	69% (11)	31% (5)
Voetnoten nuttig	100% (16)	0% (0)

Behandeling en follow-up	JA	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)

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)

7.8 Bijlage 8: volledige geadapteerde richtlijn

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
    a. Onderste luchtwegen: hoest, wheezing, kortademigheid, stridor
    b. 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 differentiaaldiagnose. 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 te 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 die 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]
  - 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 op 8 januari 2017.

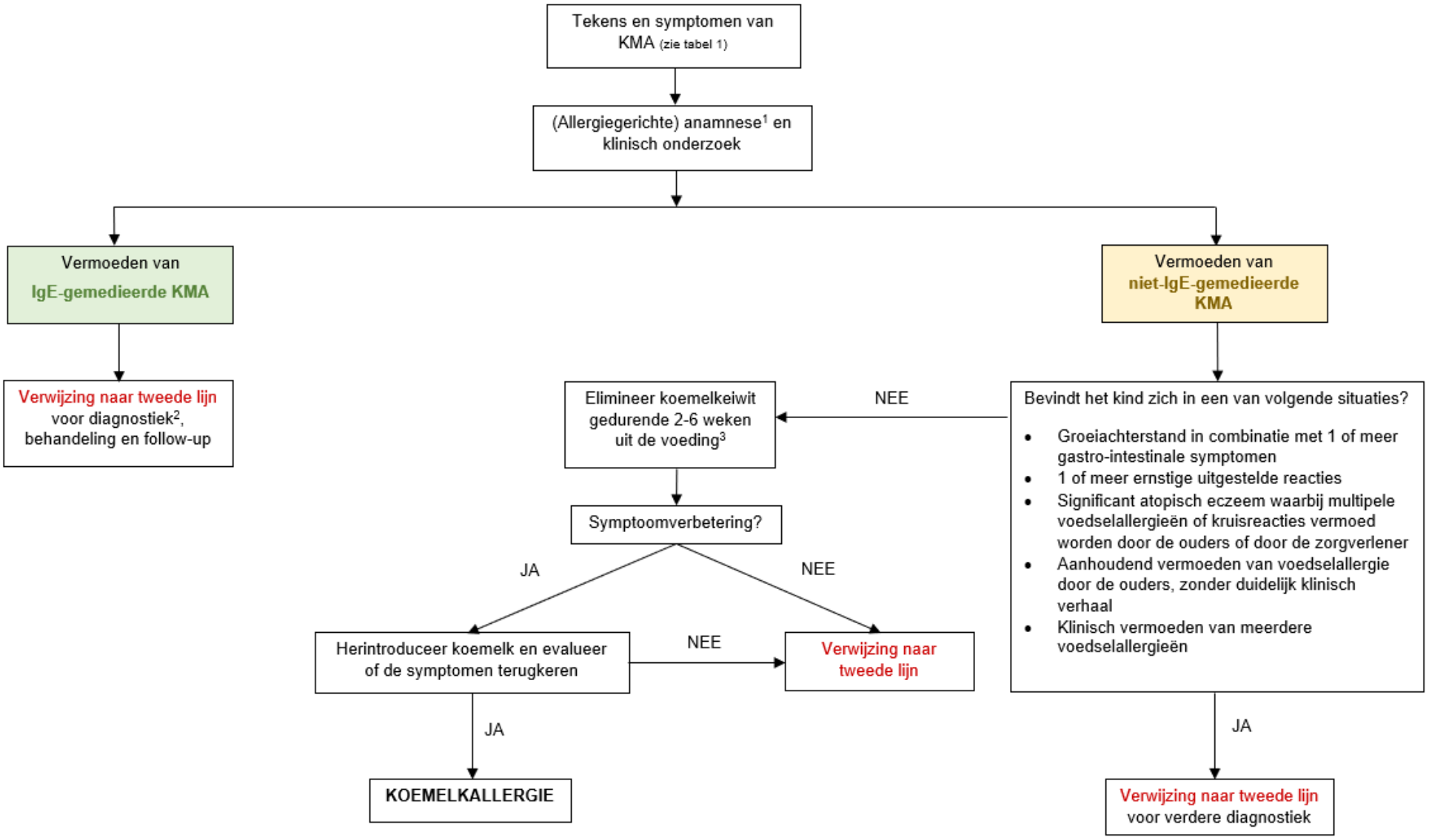
6. Vandenplas Y, Dupont C, Eigenmann P, Host A, Kuitunen M, Ribes-Koninckx C, et al. A workshop report on the development of the Cow's Milk-related Symptom Score awareness tool for young children. Acta Paediatr 2015; 104(4): 334-339.
7. Mousan G, Kamat D. Cow's Milk Protein Allergy. Clin Pediatr (Phila) 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 op 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 op 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 op 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.

7.9 Bijlage 9: flowchart koemelkallergie

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.

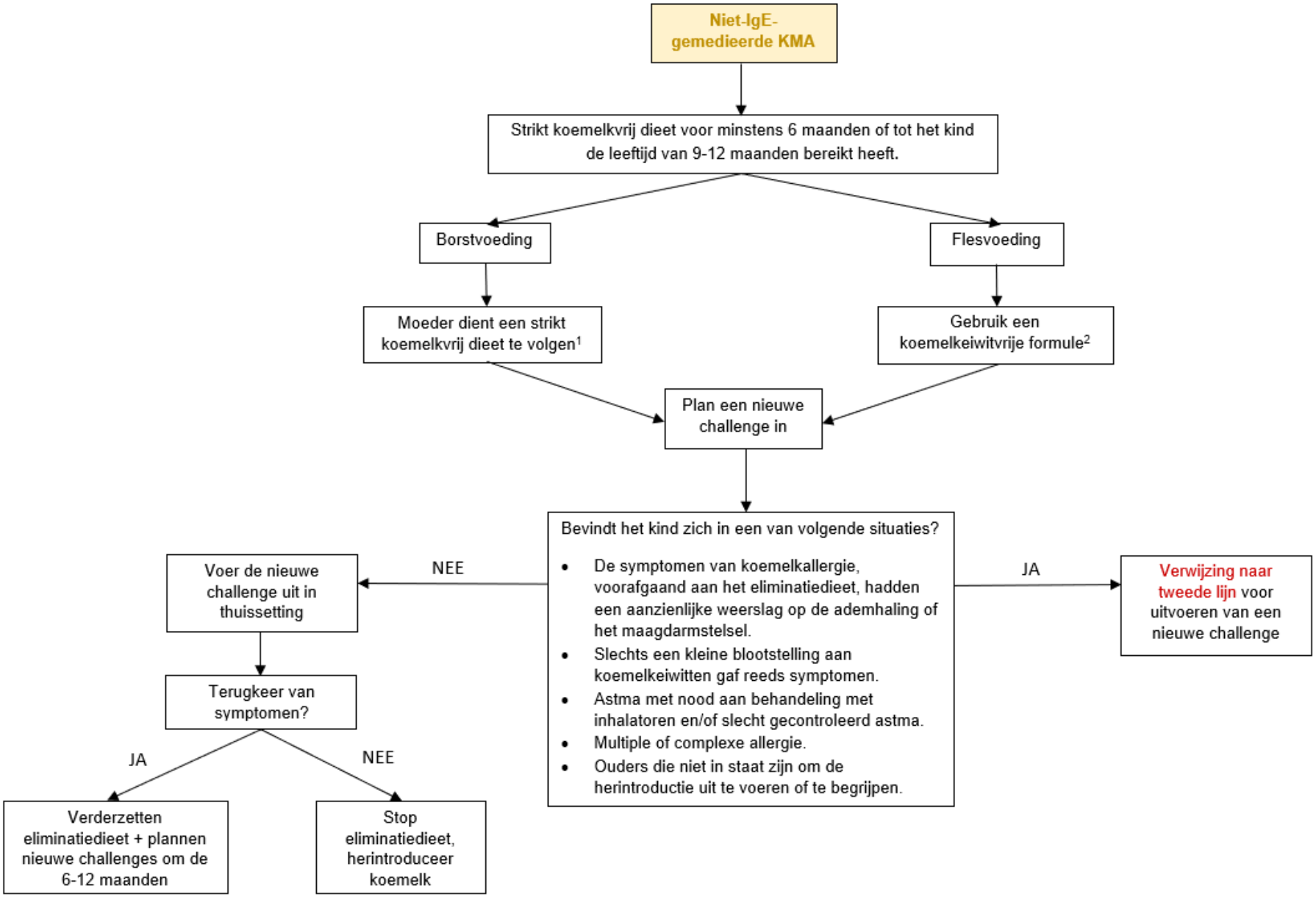
➔ De symptomen persisteren ondanks adequate behandeling voor atopisch eczeem, gastro-oesofageale reflux en/of chronisch gastro-intestinale symptomen.

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.