ICHO VZW
INTERUNIVERSITAIR CENTRUM VOOR HUISARTSEN OPLEIDING

Adaptatie Duodecimrichtlijn ‘Lactose Intolerance’

Clays Sarah, Katholieke Universiteit Leuven

Promotor: Prof. Dr. Bert Aertgeerts, Faculteit Geneeskunde, KU Leuven

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar 2018 – 2019

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.

Inhoudstafel

1. Abstract 5
2. Inleiding 7
3. Doelstellingen 10
4. Materiaal en methode 10
   4.1 Screeningsfase 10
      4.1.1.Definiëring van de scope van de aanbevelingen die gescreend en/of geadapteerd worden 10
      4.1.2. Zoeken naar relevante richtlijnen 11
      4.1.3. Screening van gevonden richtlijnen 11
      4.1.4. Waardering van geselecteerde richtlijnen 11
      4.1.5. Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie 12
      4.1.6. Nazicht door leescommissie 12
   4.2. Adaptatiefase 12
   4.3. Implementatiefase 13
      4.3.1. Ontwikkeling van een implementatietool 13
      4.3.2. Peer review 13
5. Resultaten 14
   5.1. Screeningsfase 14
      5.1.1. Definiëring van de scope van de aanbevelingen die gescreend/geadapteerd worden met specificeren van de PIPOH-elementen 14
      5.1.2. Zoeken naar relevante richtlijnen en Belgische EBM-publicaties 15
      5.1.3. Screening van gevonden richtlijnen 18
      5.1.4. Waardering van geselecteerde richtlijnen 19
      5.1.5., 5.1.6. en 5.2. Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie, nazicht door de leescommissie en adaptatiefase 24
   5.3. Implementatiefase 28
      5.3.1. Ontwikkeling van een implementatietool 28
      5.3.2: Peer review van de implementatietool 32
   6. Discussie 6.1. Inzichten 34
   6.2. Sterktes en beperkingen 35
   6.3. Toekomstperspectieven 36
7. Besluit 36
8. Referenties 37
9. Bijlagen 40
   1. Goedkeuring ethische commissie 40
   2. Goedgekeurd protocol 41
   3. Brief gericht aan de Algemene Pharmaceutische Bond (APB) 43

4. Brief gericht aan de apotheken 44
5. Informatiebrief gericht aan de deelnemers van de LOK-groep 45

1. Abstract

Auteur: Sarah Clays, huisarts in opleiding, Katholieke Universiteit Leuven
Promotor: Prof. Dr. Bert Aertgeerts, Faculteit Geneeskunde, Katholieke Universiteit Leuven
Praktijkopleider: Dr. Jan Verschuere
Contactgegevens: clays.sarah@gmail.com

Context: Lactose intolerantie kent een hoge prevalentie. Vandaar is het belangrijk dat Belgische huisartsen goed op de hoogte zijn van de symptomen, diagnostische mogelijkheden en behandeling hiervan. Hiervoor kunnen zij gebruik maken van een Nederlandstalige versie van de Finse Duodecimrichtlijn over lactose intolerantie, aangeboden door EBMPracticeNet. Deze masterproef onderzoekt of deze Duodecimrichtlijn geadapteerd moet worden naar de de Belgische zorgcontext en of deze nog relevant en volledig is.

Klinische onderzoeksvragen: De onderzoeksvragen die de basis van dit adaptatieproces vormden, waren de volgende: 'Is de kosten-baten balans voor het testen op coeliakie bij patiënten met symptomen van lactose-intolerantie positief?', 'Wat is de behandeling van lactose intolerantie bij volwassenen?', 'Welke test moet worden uitgevoerd bij patiënten met symptomen van lactose-intolerantie?' en 'Wat is de behandeling van lactose intolerantie bij kinderen?'.

Materiaal en Methode: Het gevolgde adaptatieproces is gebaseerd op het ADAPTE proces. Hierbij werden eerst klinische vragen geformuleerd. Vervolgens werd een literatuurzoektocht uitgevoerd in internationale databanken en Belgische EBM-bronnen naar relevante richtlijnen die antwoorden boden op deze klinische vragen. Deze richtlijnen werden vervolgens gescreend en geëvalueerd aan de hand van het AGREE II-instrument. De inhoud van de aanbevelingen uit deze weerhouden richtlijnen werd vervolgens beoordeeld op vlak van courantheid, samenhang en toepasbaarheid. Een tweede luik omvatte het ontwikkelen van een implementatietool voor de Belgische huisartsenpraktijk. Concreet betekende dit het ontwerpen van een voorschrift voor lactasesupplementen op stofnaam, met als doel om het voorschrijven en de keuze uit dit heterogeen aanbod te vereenvoudigen. Vervolgens werd deze implementatietool voorgesteld en getoetst aan de opinies van de verschillende beoogde eindgebruikers.

Resultaten: Aan de hand van het doorlopen van het adaptatieproces werd geconcludeerd dat een adaptatie van de Duodecim richtlijn niet geïndiceerd is. De aanbevelingen in deze richtlijn zijn correct, toepasbaar en courant. Wel dient opgemerkt te worden dat de onderliggende evidentie relatief schaars en van wisselende kwaliteit is. Bovendien dient er nog verder kwaliteitsvol onderzoek gedaan te worden naar nieuwere behandelopties zoals probiotica en adaptatie van het colon, vooraleer deze als volwaardige behandelopties in een richtlijn kunnen worden opgenomen. De ontworpen implementatietool, het voorschrift voor lactasesupplementen op stofnaam, werd overwegend positief onthaald door de eindgebruikers, maar er werden ook enkele mogelijke beperkingen geformuleerd.

Conclusie: Door middel van een adaptatieproces op basis van het Adapte Framework werd nagegaan of de Finse Duodecim richtlijn over lactose intolerantie toepasbaar is in de Belgische zorgcontext en aangepast is aan de huidige internationale EBM-informatie. Er werd geconcludeerd dat een adaptatie van deze richtlijn niet geïndiceerd is. Er werd een voorschrift op stofnaam voor lactasesupplementen ontworpen, om de behandeling te optimaliseren.

ICPC code: T99.03 Lactose-intolerantie

2. Inleiding

Duodecim richtlijn

Wij hebben gekozen voor de adaptatie van een Duodecim richtlijn. Deze richtlijnen worden in België aangeboden door EBMpracticenet. Dit is een samenwerking tussen verschillende Belgische organisaties die zich inzetten voor evidence based medicine (EBM), die zich vertaalt in een digitale databank, waarop de verschillende organisaties hun EBM-materiaal op een eenvoudige manier ter beschikking kunnen stellen voor de Belgische zorgverleners. Daarnaast bestaat er een rechtstreekse koppeling tussen deze databank en het elektronisch medisch dossier (EMD) van de Belgische huisartsen.

Ook de Duodecim richtlijnen worden op dit platform aangeboden. Dit zijn internationaal geaccrediteerde EBM-richtlijnen, ontwikkeld door de Finse artsenvereniging Duodecim. Echter, voor bepaalde van deze richtlijnen is een herziening noodzakelijk, wanneer deze niet in overeenstemming zijn met de Belgische context of inhoudelijk onjuist zijn.

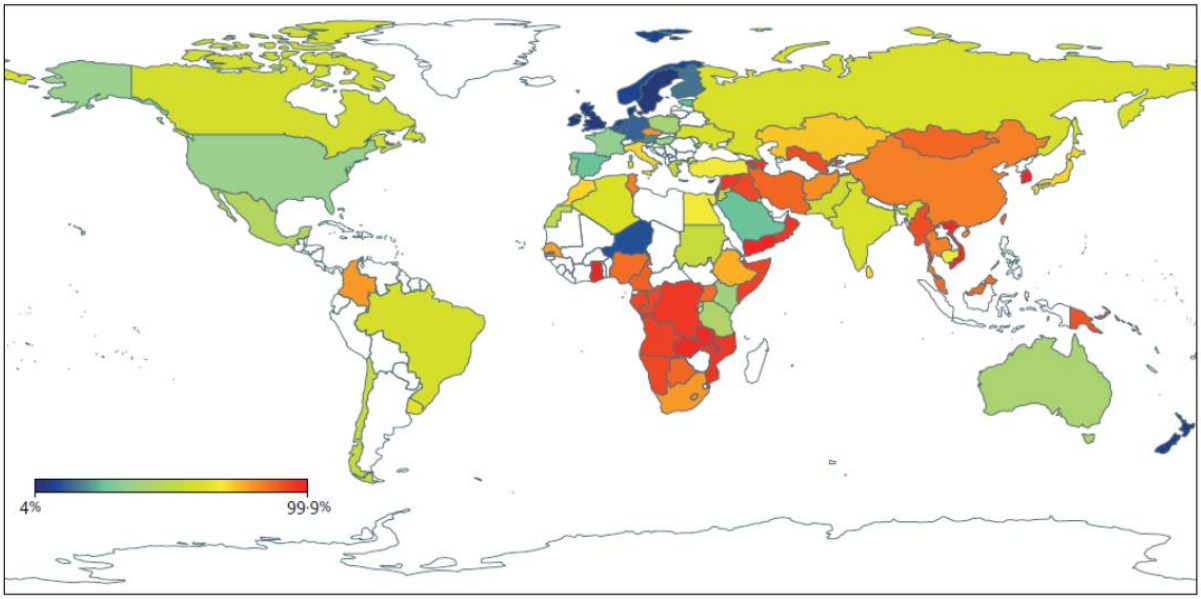
Deze geselecteerde richtlijnen worden voor herziening aangeboden aan haio's. Er wordt een onderwerp gekozen, met opstellen van twee klinische vragen omtrent dit onderwerp. Vervolgens voert men een systematische literatuurzoektocht naar bestaande richtlijnen uit, gevolgd door een waardering van de gevonden richtlijnen op basis van het AGREE-instrument. Vervolgens worden de praktijkaanbevelingen en de evidence waarop deze gebaseerd zijn, weerhouden en gebruikt om de Duodecim richtlijn kritisch te evalueren en te adapteren waar nodig. In een volgende fase ondergaat de geadapteerde richtlijn een peer-review en een implementatie in de praktijk (1).

Lactose-intolerantie

Lactose is de belangrijkste bron van calorieën in melk afkomstig van zoogdieren, dus een goede vertering ervan is voor het organisme van vitaal belang. Het lactase-enzyme, een beta-galactosidase dat zich ter hoogte van de toppen van de intestinale villi van de dundarm bevindt, hydrolyseert dit disacharide tot de monosachariden galactose en glucose, die vervolgens intestinale absorptie ondergaan (2).
Lactase-activiteit ontwikkelt zich in de menselijke foetus vanaf de achtste week na conceptie en bereikt zijn maximale vermogen rond de geboorte, gezien de capaciteit tot verteren van lactose voor de zuigeling van vitaal belang is. Deze capaciteit neemt vervolgens bij het grootste deel van de menselijke populatie na de eerste cruciale levensmaanden geleidelijk af; dit fenomeen is gekend als lactase non-persistentie of primaire hypolactasie (3,4,5).

Secundaire hypolactasie daarentegen ontstaat door beschadiging van het intestinale epitheel, bijvoorbeeld ten gevolge van (onbehandelde) coeliakie, dundarmresecties, gastrectomie of intestinale inflammatie. Bij kinderen kan het rotavirus hiertoe leiden. Aangezien lactase zich ter hoogte van de toppen van de intestinale villi bevindt, is lactose gevoeliger voor intestinale beschadiging dan discacharidasen die zich dieper in de brush border bevinden. Als deze brush border opnieuw kan helen, bijvoorbeeld na een rotavirusinfectie, herstelt de lactasosevertering en verdwijnen de symptomen.
Individuen met primaire hypolactasie (met name de meerderheid van de wereldbevolking) zijn homozygoot voor een autosomaal recessief allel dat een leeftijdsgebonden afname van de lactase-activiteit veroorzaakt. Personen met lactase-persistentie daarentegen zijn hetero- of homozygoot voor een dominant allel dat tot lactase-persistentie leidt. Dit allel gedraagt zich dominant, omdat bij heterozygoten ook gehalveerde lactase-concentraties voldoende blijken voor een adequate vertering van lactose (3,4,5).

De prevalentie van primaire hypolactasie wordt wereldwijd geschat op 81% van de wereldbevolking, met een grote geografische variatie. Zo is de gemiddelde prevalentie in het Midden-Oosten 70%, in sub-Saharisch Afrika 63% en in Azië 64%, met als uitschieter Zuid-Korea met 100%. In meer noordelijker gebieden zoals Europa ligt dit met een gemiddelde prevalentie van 28% veel lager; in België bedraagt dit 15%. Dit is te verklaren doordat in gebieden met intensieve veehouderij en hieraan gelinkte zuivelconsumptie er een evolutionair voordeel van lactasepersistentie ontstond (6).



Figuur 1: Prevalentie van primaire hypolactasie (overgenomen uit bron 6).

In populaties met een hoge prevalentie van primaire hypolactasie start de afname van de lactase-activiteit op de leeftijd van twee tot drie jaar. In populaties met een lage prevalentie zoals België daarentegen, start deze daling pas tijdens de adolescentie (3).

Een derde vorm en erg zeldzame vorm van lactose-intolerantie bestaat uit congenitale lactase deficiëntie, ten gevolge van autosomaal recessieve mutaties in het lactasegen. De lactosevertering in deze neonaten is volledig afwezig en leidt dan ook snel na de opstart van borstvoeding tot ernstige diarree, acidose en hypercalciëmie. Bijna alle gedocumenteerde gevallen hiervan kwamen in Finland voor (4). Gezien de zeer lage prevalentie en erg verschillend ziektebeeld in vergelijking met hypolactasie, valt deze pathologie buiten het doel van deze masterproef.

Symptomen

Bij individuen met lactasedeficiëntie komt het lactosedisacharide onbewerkt in het colon terecht, waardoor dit via twee verschillende mechanismen tot klachten leidt. Een eerste oorzaak is het osmotisch effect van lactose, waardoor een shift van vocht naar het intestinale lumen optreedt, met als gevolg een meer vloeibare consistentie van de faeces. Daarnaast treedt er een fermentatie op van lactose door het intestinale microbioom, met het ontstaan van gassen zoals waterstof (H_2), koolstofdioxide (CO_2) en methaan (CH_4) (7). Dit vertaalt zich in klachten zoals buikpijn, meteorisme, flatulentie, buikpijn, waterige diarree en soms nausea en/of braken na het consumeren van lactosebevattende voedingsmiddelen.

Diagnose

Voor de diagnose van lactose-intolerantie zijn verschillende diagnostische methoden beschikbaar, elk met hun indicaties en beperkingen.
De oudste test is gebaseerd op het principe dat de glycemiestijging na inname van lactose bij patiënten met lactosemalabsorptie veel beperkter is dan de glycemiestijging bij personen met lactasepersistentie. Deze test is positief als de glycemie na een challenge met 50 gram lactose na 30 minuten met minder dan 20 mg/dL verhoogt. De betrouwbaarheid van dit onderzoek kan verminderd zijn door glycemieschommelingen zoals bij patiënten met diabetes of verstoorde glucosetolerantie. Vertraagde maaglediging kan vals-positieve resultaten geven. De sensitiviteit en specificiteit van deze test is inferieur aan andere mogelijke onderzoeken (8,9, 10).

Een erg betrouwbare test is de bepaling van de lactase-activiteit in biopten van het jejunum. De hoge kostprijs en invasiviteit verhinderen echter een algemene toepassing. Daarnaast kan de betrouwbaarheid verminderd zijn door de wisselende distributie van lactase-activiteit in de mucosa van de dundarm.

De lactoseademtest daarentegen wordt tegenwoordig als de gouden standaard beschouwd. Bij dit onderzoek dient men peroraal 25 gram lactose toe, waarna door middel van een ademtest de hoeveelheid waterstof wordt gemeten. Deze waterstof wordt geproduceerd door de microbiële flora in het colon, die de ongeabsorbeerde lactose fermenteert, waarna deze waterstof partieel via het respiratoir stelsel wordt geëxcreteerd. Wanneer de waterstofconcentratie in de uitgeademde lucht ten minste 20 ppm hoger is dan de baseline, is de test positief. De hoge sensitiviteit (76-100%) en specificiteit (90-100%), lage kostprijs, non-invasiviteit en eenvoudige toepassing zorgen ervoor dat dit onderzoek op heden de voorkeur heeft.
Een andere diagnostische optie is een genetische test. De sensiviteit (97%) en specificiteit (95%) zijn hoog (8, 9, 10).

Behandeling

Het belangrijkste element in de behandeling van lactose-intolerantie is het reduceren van de lactose-inname. Een volledige eliminatie uit het voedingspatroon is niet noodzakelijk, gezien patiënten tot 12 à 15 gram lactose (wat overeenkomt met ongeveer 250 mL melk) per dag kunnen innemen zonder het ontwikkelen van symptomen. Het is wel te verkiezen om de lactose-inname gradueel te verhogen. Daarnaast zijn oude kazen gezien hun lagere lactose-gehalte te verkiezen boven jonge kazen. Ook yoghurt geeft minder klachten, gezien de erin aanwezige probiotica de lactose reeds voor ingestie partieel verteren via het bacteriële galactosidasemetabolisme, en omdat de halfvaste consistentie de maaglediging vertraagt.
Lactose wordt ook frequent gebruikt als vul- of bindmiddel in medicatie. Deze dosissen liggen echter veel lager dan de algemene maximaal tolereerbare dosis en veroorzaken normaliter dus geen klachten.
Een andere therapeutische optie is de inname van exogeen lactase onder de vorm van supplementen, voorafgaand aan de consumptie van zuivelproducten. Deze supplementen zijn vrij verkrijgbaar in apotheken, in verschillende galenische vormen en doseringen.
Een laatste mogelijke additionele behandeling is de inname van probiotica, die onder andere in yoghurt en gefermenteerde melk worden teruggevonden. Er is toenemende evidentie dat dit een symptoomverlagend effect kan hebben. In het bijzonder van stammen met beta-galactosidase-activiteit, zoals Lactobacillus en Bifidobacterium werd dit reeds aangetoond, maar verder onderzoek is nodig (5, 8).

Relevantie voor de huisartsenpraktijk

Ik koos de Duodecim-richtlijn over lactose-intolerantie als onderwerp voor mijn masterproef, omdat ik persoonlijk vind dat dit een interessante aandoening is, maar dat de diagnose en behandeling vaak niet eenvoudig zijn.
Enerzijds is lactose-intolerantie frequent voorkomende pathologie, gezien de prevalentie in België maar liefst 15% van de Belgische populatie bedraagt. Het is dus belangrijk om bij suggestieve symptomen hier steeds bedacht op te zijn, en dit zo efficiënt mogelijk op te sporen en te behandelen. Ik hoop dan ook om met deze thesis hier een bijdrage aan te leveren.
Anderzijds zijn de klachten die patiënten ervaren vaag en wisselend van aard. Bovendien zijn ze zeker niet specifiek voor lactose-intolerantie, maar is er een heel brede differentiaal diagnose mogelijk, zoals coeliakie, colitis ulcerosa, ziekte van Crohn, IBS… Het is dus belangrijk maar niet altijd eenvoudig om dit anamnestisch zo goed mogelijk uit te klaren en vervolgens een zo efficiënt mogelijke diagnostische aanpak op te zetten. Ik hoop om met deze thesis een richtlijn uit te werken die voor de Belgische huisartsen een houvast is bij het diagnostisch proces en de hierop volgende behandeling.

3. Doelstellingen

EBMPracticeNet stelt de Duodecim-richtlijnen ter beschikking aan de Belgische huisartsen en andere zorgverleners. Dit zijn evidence-based richtlijnen, ontwikkeld door de Finse artsenvereniging 'Duodecim'. Deze zijn echter niet allemaal up to date of aangepast aan de Belgische zorgcontext. Daarom stelt EBMPracticeNet een lijst samen van richtlijnen die een negatieve beoordeling krijgen op basis van kwaliteit van inhoud, toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext en/of consistentie van aanbeveling met inhoud. Deze richtlijnen worden aan haio's aangeboden voor herziening. Dit proces verloopt aan de hand van het 'Handboek voor Haio's over de inhoudelijke en contextuele aanpassing van Duodecim Richtlijnen op EBMPracticeNet.be', gebaseerd op het Adapte Framework (11).
Wij selecteerden de richtlijn 'Lactose-intolerantie' en doorliepen nauwkeurig het adaptatieproces volgens de stappen in dit handboek.

4. Materiaal en methode

Aan de hand van het door het ICHO ter beschikking gestelde 'Handboek voor haio's werd de adaptatieprocedure doorlopen. Deze omvat twee grote luiken, waarbij het eerste luik bestaat uit de herziening van de richtlijn, volgens een methode die gebaseerd is op het Adapte Framework (11). Dit is een internationaal erkende methode voor het modificeren van bestaande richtlijnen naar de lokale context.
We identificeerden elk twee klinische vragen met betrekking tot het onderwerp. Vervolgens werd een systematische zoektocht naar reeds bestaande richtlijnen als antwoord op deze vragen ondernomen. Deze richtlijnen werden gewaardeerd aan de hand van het AGREE-instrument. De gevonden aanbevelingen en evidence voor deze klinische vragen werd samengevat in een matrix. Na afloop werd deze matrix beoordeeld door een leescommissie van EBM*Practice*Net. Vervolgens kon de verdere adaptatie van de praktijkrichtlijn plaatsvinden.

Het tweede luik bestaat uit een implementatieproces. Hierbij ondergaat de geadapteerde richtlijn een peer-review proces. Vervolgens wordt de richtlijn aan de dagdagelijkse praktijk getoetst in de eigen opleidingspraktijk. Dit proces wordt doorlopen om eventuele barrières voor implementatie te ontdekken, de haalbaarheid ervan te toetsen en eventueel implementatietools te ontwikkelen om deze implementatie te vereenvoudigen.

4.1 Screeningsfase

Het doel van deze fase is het opstellen van wetenschappelijk correcte en praktische aanbevelingen voor de Belgische huisartsenpraktijk.
Eerst werd op een systematische, gestructureerde wijze naar relevante richtlijnen over lactose-intolerantie gezocht die een antwoord bieden op de klinische vragen. Deze richtlijnen werden dan geëvalueerd aan de hand van het AGREE-instrument. Vervolgens werden de aanbevelingen kritisch beoordeeld en eventueel weerhouden voor verdere adaptatie.

4.1.1.Definiëring van de scope van de aanbevelingen die gescreend en/of geadapteerd worden

Een goede richtlijn geeft antwoorden op de belangrijkste vragen van de gebruiker. Vandaar werd gevraagd om per haio twee klinische vragen op te stellen over subdomeinen die ook in de oorspronkelijke Duodecimrichtlijn aan bod komen, om op deze manier een vergelijking met andere richtlijnen te kunnen maken. Deze vragen werden opgesteld aan de hand van een PIPOH, wat een acroniem is voor:

- P: patient population / disease characteristics
- I: intervention(s) of interest
- P: professionals targeted by the guideline

▪ O: outcomes and endpoints to be taken into consideration

▪ H: healthcare setting and context

4.1.2. Zoeken naar relevante richtlijnen

Aan de hand van de PIPOH-elementen werd een literatuurzoektocht opgezet naar richtlijnen die een antwoord konden bieden op de klinische vragen. De PIPOH-elementen werden omgezet in MeSH- (Medical Subject Headings)-termen.

Op basis van deze zoektermen werd een literatuurzoektocht uitgevoerd in verschillende databanken, zoals de GIN-databank, NGC (guideline.gov), de NHS guideline finder, Trip Database, Guideline Central… Ook relevante Belgische EBM-bronnen, zoals KCE, HGR, minerva, RIZIV, BCFI en FOD Gezondheidszorg werden geraadpleegd. Aan de hand van inclusie- en exclusiecriteria werd een eerste selectie van gevonden richtlijnen gemaakt.

4.1.3. Screening van gevonden richtlijnen

Voorafgaand aan de uitgebreide beoordeling van de richtlijnen, werd eerst een selectie van de gevonden richtlijnen gemaakt. Er werd nagekeken of de richtlijnen een adequaat antwoord boden op de geformuleerde klinische vragen. Vanuit het handboek werd aanbevolen om de lijst aan weerhouden richtlijnen te beperken tot hoogstens een vijftal richtlijnen. Om deze selectie te bekomen werden de gevonden richtlijnen getoetst aan de items 7, 9 en 23 van het AGREE II-instrument (12). Ook werd nagegaan welke richtlijnen afkomstig waren van organisaties gerenommeerd om hun hoge kwaliteitseisen en er werd nagekeken of er intussen een update van de richtlijnen gepubliceerd was.

AGREE II is een internationaal erkend instrument voor de kwaliteitsbeoordeling van richtlijnen op het gebied van methodologische kwaliteit en transparantie van de richtlijnontwikkeling.

4.1.4. Waardering van geselecteerde richtlijnen

Deze stap bestond uit het evalueren van de richtlijn met AGREE II, het inventariseren van de inhoud van de geselecteerde aanbevelingen, het nagaan of de aanbevelingen courant zijn, consistent zijn met het onderliggende bewijs en of de aanbevelingen lokaal toepasbaar zijn (rekening houdend met de Belgische context). Immers, om een aanbeveling te kunnen formuleren, moet een samenvatting van de beschikbare evidence gemaakt worden, maar moet deze ook kritisch bekeken en vergeleken worden tussen de verschillende richtlijnen. Het doel van deze stap is om al deze overwegingen duidelijk te inventariseren.

4.1.4.1. Evaluatie van de richtlijnen met AGREE II

In deze stap wordt door middel van het AGREE II-instrument de kwaliteit van de geselecteerde richtlijnen nagegaan. Elke geselecteerde richtlijn werd door mijn collega-haio Eline Peers en mezelf aan de hand hiervan gequoteerd. Wanneer de toegewezen scores ver uit elkaar bleken te liggen, werd onderling overlegd en vervolgens een consensus-score toegekend, waarbij dit zorgvuldig werd geregistreerd in de matrix.

4.1.4.2. Inventarisatie van de inhoud van de aanbevelingen

In deze stap werden de aanbevelingen uit de verschillende geselecteerde richtlijnen voor elke klinische vraag ondergebracht in een matrix. Ook het onderliggend bewijs en de gegeven graad van aanbeveling, bij voorkeur gebruik makend van de GRADE-methode (13), werd genoteerd. Dit met als doel om een overzicht te verkrijgen van de verschillenen of gelijkenissen tussen de aanbevelingen en hun verschillende niveaus van bewijskracht.

4.1.4.3. : Waardering van de aanbevelingen op samenhang

Om de samenhang van de aanbevelingen uit de geselecteerde richtlijnen te evalueren, werden drie aspecten beoordeeld. Een eerste was een nazicht van de zoekstrategie. Dit omvatte onder andere de gebruikte zoektermen, de zoekperiode, onderzochte databanken en inclusie/exclusiecriteria. Een tweede element bestond uit een evaluatie van de samenhang tussen het onderliggend bewijs en de interpretatie ervan door de auteurs. Als derde stap werd de samenhang tussen deze interpretatie en de geformuleerde aanbeveling bekeken.

4.1.4.4. Waardering van de aanbevelingen op courantheid

Het is belangrijk dat de richtlijnen waarop men zich baseert voor de adaptatie van een bestaande richtlijn, voldoende recent zijn. Daarnaast moet ook nagekeken worden of er sinds de publicatie van deze richtlijnen, nog belangrijke nieuwe informatie verschenen is. Om dit te evalueren, werd de publicatiedatum nagekeken en werd nagegaan of er intussen een update rapport van de richtlijnen beschikbaar is. Daarnaast werd ook nagegaan of er sinds de publicatiedatum van de richtlijnen nieuwe, relevante informatie gepubliceerd werd. Hiervoor werd een zoekstrategie volgens het watervalprincipe gehanteerd. Dit is een strategie waarbij men eerst de Cochrane database nakijkt op systematic reviews. Levert dit geen resultaten op, dan wordt de zoektocht uitgebreid naar systematic reviews en randomised controlled trials in onder andere MEDLINE.

4.1.4.5. Waardering van de aanbevelingen op toepasbaarheid

Na de waardering van de inhoud van de geselecteerde richtlijnen werd ook de toepasbaarheid in de Belgische context geëvalueerd. Er werd nagekeken of de doelgroep en de patiëntengroep overeenkomt met de Belgische doelgroep, of de geselecteerde richtlijnen voldoende rekening houdt met de wensen en voorkeuren van patiënten en of de aanbeveling geïmplementeerd kan worden in de Belgische zorgcontext, zonder culturele conflicten die dit zouden bemoeilijken.

4.1.5. Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie

In deze stap wordt op basis van de informatie uit de voorgaande stappen beargumenteerd of en welke aanbevelingen uit de bronrichtlijn weerhouden worden voor adaptatie. Aanbevelingen kunnen geadopteerd worden (overname zonder aanpassingen) of geadapteerd worden (overgenomen met aanpassingen).

4.1.6. Nazicht door leescommissie

De matrix, met daarin alle gegevens die in de voorgaande stappen verzameld werden, werd bezorgd aan de leescommissie van EBMPracticeNet. Dit zodat er een tussentijdse controle op het werkproces en de inhoud kon gebeuren.

4.2. Adaptatiefase

In deze fase van het proces worden de aanbevelingen van de Duodecim-richtlijn vergeleken met de weerhouden aanbevelingen uit de geselecteerde bronrichtlijnen. Indien deze aanbevelingen corresponderen met de aanbevelingen uit de Duodecim-richtlijn, dan mag deze laatste ongewijzigd blijven. Elke aanbeveling wordt kwalitatief beoordeeld door middel van een GRADE-toekenning. GRADE is een erkende methode om op een transparante manier de sterkte van de aanbeveling en de kwaliteit van het onderliggende bewijs te beschrijven (13).

Graden van aanbeveling		Voordelen vs nadelen en risico's	Methodologische kwaliteit van studies	Implicaties
1A	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'
1B	Sterke aanbeveling Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterke evidentie vanuit observationele studies	
1C	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'
2A	Zwakke aanbeveling Hoog niveau van bewijskracht	Evenwicht tussen voor- en nadelen en 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'
2B	Zwakke aanbeveling Matig niveau van bewijskracht		RCT's met beperkingen of sterke evidentie van observationele studies	
2C	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'

Tabel 1: Overzicht en betekenis van het GRADE-systeem (1, 13).

4.3. Implementatiefase

4.3.1. Ontwikkeling van een implementatietool

De implementatiefase van deze masterproef omvatte het ontwikkelen van een implementatietool. Mijn collega Eline Peers ontwikkelde een flowchart voor de afname van lactose-ademtesten door de huisarts. Ikzelf focuste mij op het thema behandeling, meer bepaald op het ontwikkelen van een voorschrift voor lactasesupplementen op stofnaam.

4.3.2. Peer review

Deze implementatietool, in casu in voorschrift op stofnaam, werd vervolgens onderworpen aan een peer review in twee LOK-groepen, de eigen huisartsenpraktijk en in de lokale apotheken.

5. Resultaten

5.1. Screeningsfase

5.1.1. Definiëring van de scope van de aanbevelingen die gescreend/geadapteerd worden met specificeren van de PIPOH-elementen

Elke Duodecim-richtlijn is onderverdeeld in categorieën die betrekking houden op grote thema's. We wezen onszelf elk een subthema toe en definieerden PIPOH-elementen om op die manier elk twee klinische vragen op te stellen. Elke onderzoeker concentreerde zich enerzijds op het diagnostische luik en anderzijds op het therapeutische luik.

Klinische vraag 1: Wat is de behandeling van lactose-intolerantie bij volwassenen?

PIPOH-elementen	Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Patient/population	Volwassen patiënten met lactose intolerantie	Patiënten met andere gastro-intestinale aandoeningen
Interventions	Behandeling	
Professionals	Huisartsen en apothekers	Tweede- en derdelijnsgezondheidszorg
Outcomes	Vermindering van subjectieve klachten	
Healthcare Setting	Belgische huisartsenpraktijk	

Tabel 2: PIPOH-elementen van de eerste klinische vraag.

Klinische vraag 2: Is de kosten-baten balans voor het testen op coeliakie bij patiënten met symptomen van lactose-intolerantie positief?

PIPOH-elementen	Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Patient/population	Patiënten met langdurige diarree, winderigheid, meteorisme en/of buikpijn	Patiënten met andere gastro-intestinale aandoeningen dan lactose intolerantie en coeliakie
Interventions	Coeliakie-diagnostiek (serologische test of biopsie)	
Professionals	Huisartsen	Tweede- en derdelijnsgezondheidszorg
Outcomes	Verminderen/verhinderen van complicaties van onbehandelde coeliakie	
Healthcare Setting	Belgische huisartsenpraktijk	

Tabel 3: PIPOH-elementen van de tweede klinische vraag.

Klinische vraag 3: Welke test moet worden uitgevoerd bij patiënten met symptomen van lactose-intolerantie?

PIPOH-elementen	Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Patient/population	Patiënten met langdurige diarree, meteorisme, buikpijn en/of winderigheid	
Interventions	Diagnostische test (lactose-ademtest, genetische test, 5-uur glaxilose urinetest, symptoomdiagnose, lactose-tolerantietest, eliminatiedieet met re-introductie, biopsie)	
Professionals	Huisartsen	Tweede- en derdelijnsgezondheidszorg
Outcomes	Diagnose lactose-intolerantie (sensitiviteit, specificiteit, gebruiksgemak, haalbaarheid van uitvoering)	
Healthcare Setting	Case-finding in de huisartsenpraktijk in België	

Tabel 4: PIPOH-elementen van de derde klinische vraag.

Klinische vraag 4: Wat is de behandeling van lactose-intolerantie bij kinderen?

PIPOH-elementen	Inclusiecriteria	Exclusiecriteria
Patient/population	Kinderen met lactose-intolerantie	Volwassenen. Kinderen met andere gastro-intestinale aandoeningen
Interventions	Behandeling van lactose-intolerantie	
Professionals	Huisartsten en apothekers	Tweede- en derdelijnsgezondheidszorg
Outcomes	Verminderen van subjectieve klachten	
Healthcare Setting	Huisartsenpraktijk in België	

Tabel 5: PIPOH-elementen van de vierde klinische vraag.

Er werd gekozen om de klinische vragen breed op te stellen, om op die manier zo veel mogelijk de inhoud van de Duodecim-richtlijn te kunnen evalueren. Enkel de tweede klinische vraag betreffende de differentieel diagnostiek naar coeliakie is wat enger opgevat. Deze vraag werd gesteld om verschillende redenen. Als eerste omdat de symptomen van beide aandoeningen grotendeels overlappen. Daarnaast is coeliakie een aandoening die net als lactose-intolerantie een relatief hoge prevalentie kent. Daarnaast vonden we deze vraag ook belangrijk omdat coeliakie, wanneer dit onterecht als lactose-intolerantie wordt beschouwd en dus niet adequaat behandeld wordt, verschillende nadelige gevolgen en gezondheidsrisico's teweegbrengt. Dit in tegenstelling tot bijvoorbeeld inflammatory bowel syndrome (IBS), dat wel uitgesproken subjectieve symptomen kan veroorzaken maar op lange termijn geen gezondheidsrisico's inhoudt.

5.1.2. Zoeken naar relevante richtlijnen en Belgische EBM-publicaties

Aan de hand van deze PIPOH-elementen werd een literatuurzoektocht opgezet naar relevante internationale richtlijnen en Belgische EBM-publicaties. Dit volgens de zoekmethode beschreven in 4.1.2.
Als zoekterm hanteerden we 'lactose intolerance'. De gebruikte inclusiecriteria waren: richtlijnen over lactose-intolerantie, toepasbaarheid in de eerstelijnsgezondheidszorg, patiëntengroep bestaande uit kinderen, patiëntengroep bestaande uit volwassenen en beschikbaarheid van de volledige tekst. De gebruikte exclusiecriteria waren: publicaties in een andere taal dan Nederlands en Engels en het niet-beschikbaar zijn van de volledige tekst. De resultaten van deze literatuurzoektocht die begin april 2018 werd uitgevoerd zijn in onderstaande tabel samengevat.

Databank	Zoektermen	Aantal hits	Commentaar	Datum
G-I-N	Lactose intolerance	2	2 resultaten	03/04/18
Guideline.gov	Lactose intolerance	3	Geen over lactose intolerantie	03/04/18
Evidence.nhs.uk	Lactose intolerance	73	1 over lactose intolerantie	03/04/18
Trip Database	Lactose intolerance	29	1 over lactose intolerantie	03/04/18
KCE	Lactose intolerance	0		04/04/18
HGR-CSS	Lactose intolerance	5	Geen over lactose intolerantie	04/04/18
Farmaka	Lactose intolerance	0		04/04/18
Riziv	Lactose intolerance	0		04/04/18
BCFI	Lactose intolerance	8	1 over rol van lactosebevattende medicatie bij switch van merkproducten	04/04/18
FOD Volksgezondheid	Lactose intolerance	21	Geen over lactose intolerantie	04/04/18
Guideline Central	Lactose intolerance	0		04/04/18

Tabel 6: Resultaten van de zoektocht naar richtlijnen over lactose intolerantie.

Vervolgens werd ook een literatuurzoektocht naar systematic reviews uitgevoerd, waarvan de resultaten in onderstaande tabel zijn samengevat.

Databank	Zoektermen	Aantal hits	Commentaar	Datum
Cochrane database	Lactose	6	Geen over lactose intolerantie	08/04/18
BMJ evidence based medicine	Lactose	13	1 over lactose intolerantie: systematic review, 2010	08/04/18
APC journal club	Lactose	3	Geen over lactose intolerantie	08/04/18
NEJM journal watch	Lactose	38	7 over lactose intolerantie: 2x duplicaat, 2x geen toegang, 1 niet-systematic review. 3 artikels weerhouden	08/04/18
Minerva	Lactose	0		08/04/18
Trip database	Lactose intolerance	11	Met filter 'systematic review': 11 hits, 4 over lactose intolerantie	08/04/18
Pubmed	Lactose intolerance	50	Mesh-term 'lactose intolerance' en filter '5 years', selectie: Engelstalig: 16 weerhouden	08/04/18

Tabel 7: Resultaten van de zoektoch naar systematic reviews over lactose intolerantie.

We selecteerden na grondige evaluatie twee geschikte richtlijnen over lactose-intolerantie:

Heyman MB. Pediatrics. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. 2006 118(3):1279-86. (14).

Wilt TJ, Shaukat A, Shamliyan T, Taylor BC, MacDonald R, Tacklind J, Rutks I, Schwarzenberg SJ, Kane RL, and Levitt M. Lactose Intolerance and Health. 2010 AHRQ Publication (Agency for Healthcare Research and Quality). (15)

Er werd slechts één relevante Belgische publicatie gevonden; een BCFI-publicatie over het verschil in lactosepercentage tussen generische medicatie en hun originele tegenhanger. Aangezien dit geen richtlijn was en daarnaast ook geen antwoord bood op één van de klinische vragen, werd deze publicatie niet weerhouden voor verder gebruik (22).

Er werd tijdens een snelle screening van de twee richtlijnen over lactose-intolerantie vastgesteld dat deze geen van beide een adequaat antwoord boden op de klinische vraag met betrekking tot coeliakie-diagnostiek bij een

vermoeden van lactose-intolerantie. Daarom werd een tweede literatuurzoektocht opgezet, met als gehanteerde zoekterm 'celiac disease'. De gebruikte inclusiecriteria waren: richtlijnen over coeliakie, toepasbaarheid in de eerstelijnsgezondheidszorg, patiëntengroep bestaande uit kinderen, patiëntengroep bestaande uit volwassenen en beschikbaarheid van de volledige tekst. De gebruikte exclusiecriteria waren: publicaties in een andere taal dan Nederlands en Engels en het niet-beschikbaar zijn van de volledige tekst. De resultaten van deze literatuurzoektocht zijn samengevat in onderstaande tabel.

Databank	Zoektermen	Aantal hits	Commentaar	Datum
G-I-N	Coeliac disease	1	NICE guideline, september 2015	08/04/18
Guideline.ov	Coeliac disease	9	3 over coeliakie: 1e = NICE, 2e = niet relevant, 3e = over behandeling	08/04/18
Evidence.nhs.uk	Coeliac disease	253	Niet ouder dan 01/01/2013: 5 hits over coeliakie	08/04/18
Trip Database	Coeliac disease	87	Exclusie voor 01/01/2013: 8 hits over coeliakie	08/04/18
KCE	Coeliakie	1	Geen over coeliakie	08/04/18
HGR-CSS	Coeliakie	4	Geen over coeliakie	08/04/18
Farmaka	Coeliakie	0		08/04/18
Riziv	Coeliakie	4	Geen over coeliakie	08/04/18
Bcfi	Coeliakie	2	Geen over coeliakie	08/04/18
FOD Volksgezondheid	coeliakie	15	Geen over coeliakie	08/04/18

Tabel 8: Resultaten van de zoektoch naar richtlijnen over lactose intolerantie.

Na uitfilteren van de artikels die meerdere malen terugkwamen, een publicatiedatum voor 01/01/2013 hadden en niet van toepassing waren op de specifieke klinische vraag, werden twee van deze 17 publicaties weerhouden:

Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA, American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. Am J Gastroenterol 2013, 108(5): 656-76. (16)

Internal Clinical Guidelines Team (UK). Coeliac Disease: Recognition, Assessment and Management. National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015. (17)

Gezien deze twee richtlijnen bij een eerste snelle evaluatie echter slechts gedeeltelijk een antwoord geven op de tweede klinische vraag rond coeliakie-diagnostiek, werd een de novo literatuursearch uitgevoerd. Deze werd uitgevoerd in de Pubmed-databank, met als zoektermen: "Lactose Intolerance/diagnosis"[Mesh]) AND "Celiac Disease/diagnosis"[Mesh]. Inclusiecriteria waren systematic reviews en randomised controlled trials, resultaten in het Engels, Frans en Nederlands. Deze zoektocht leverde vier publicaties op die op basis van het abstract als mogelijk relevant werden beschouwd en weerhouden werden voor verdere screening.

Chapman TP, Chen LY, Leaver L. Investigating young adults with chronic diarrhoea in primary care. BMJ 2015, 25(350). (18)

Pironti A, Tadeu V, Pedroni A, Porcu A, Manca A, Massarelli G, Realdi G, Dore MP. Role of routine small intestinal biopsy in adult patient with irritable bowel syndrome-like symptoms. Minerva Med. 2010, 101(3):129-34. (19)

Radlović N, Mladenović M, Leković Z, Ristić D, Pavlović M, Stojsić Z, Vuletić B, Radlović V, Nikolić D, Djurdjevid J, Gaji M. Lactose intolerance in infants with gluten-sensitive enteropathy: frequency and clinical characteristics. Srp Arh Celok Lek. 2009, 137(1-2):33-7. (20)

Ghoshal UC, Ghoshal U, Misra A, Choudhuri G. Partially responsive celiac disease resulting from small intestinal bacterial overgrowth and lactose intolerance. BMC Gastroenterol. 2004, 22(4). (21)

De eerste publicatie is een review betreffende de diagnostiek bij chronische diarree bij jongvolwassenen. De manier waarop de auteurs tot hun aanbevelingen komen, wordt niet vermeld, er is enkel een bronvermelding. Dit artikel behandelt lactose-intolerantie slechts in de marge en biedt geen antwoord op de klinische vraag. Net als de tweede studie, waarin bij volwassen patiënten met aanslepende dyspepsie, abdominale pijn en/of chronische diarree een gastroscopie met biopsie werd verricht, waarbij bij 42% van de patiënten lactose-intolerantie werd vastgesteld. De derde publicatie handelde over secundaire lactose-intolerantie bij kinderen ten gevolge van coeliakie en was bijgevolg ook niet van toepassing. De vierde publicatie betrof een case report van twaalf patiënten met coeliakie die niet reageerden op een glutenvrij diet. De conclusie bestond eruit dat bij coeliakiepatiënten zonder respons op een glutenvrij diet, best bacteriële overgroei en lactose-intolerantie uitgesloten wordt.
Samengevat leverden deze publicaties uit de de novo literatuurzoektocht geen meerwaarde bij het formuleren van een antwoord op de tweede klinische vraag, dus werd beslist om deze niet verder mee te nemen in het adaptatieproces. De twee richtlijnen over coeliakie werden wel geselecteerd.

5.1.3. Screening van gevonden richtlijnen

De twee gevonden richtlijnen over lactose-intolerantie en over coeliakie werden vervolgens gescreend volgens de methode beschreven in 4.1.3. Er werd geëvalueerd of ze een adequaat antwoord boden op de geformuleerde klinische vragen en of ze de toetsing aan items 7, 9 en 23 van het AGREE II-instrument doorstonden.

Richtlijn titel	Organisatie	Land	Publicatiejaar
Lactose intolerance in infants, Children and Adolescents	American Academy of Pediatrics (AAP)	Verenigde Staten	2006
Lactose Intolerance and Health	Agence for Healthcare Research and Quality (AHRQ)	Verenigde Staten	2010
Coeliac disease: Recognition, assessment and management	National Institute of Health and Care Excellence (NICE)	Verenigd Koninkrijk	2015
ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease	American College of Gastroenterology (ACG)	Verenigde Staten	2013

Tabel 9: Geselecteerde richtlijnen

Beide publicaties over lactose-intolerantie boden adequate antwoorden op de klinische vragen en waren beide afkomstig van gerenommeerde instanties: de American Association of Pediatrics (AAP) en van de Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). De tweede richtlijn, afkomstig van AHRQ voldeed aan de ruwe toetsing aan het AGREE II-instrument, de AAP-richtlijn echter niet: zowel criterium 7, 9 als 23 was niet vervuld. Deze richtlijn werd toch weerhouden gezien het lage aantal overgebleven geschikte richtlijnen en omwille van het feit dat de richtlijn wel aan de overige kwaliteitseisen voldeed.

De richtlijnen betreffende coeliakie doorstonden ook de eerste ruwe toetsing aan het AGREE II-instrument. De eerste richtlijn was afkomstig van het American College of Gastroenterology (ACG) en verscheen in 2013, de tweede werd in 2015 door The National Institute for Health and Care Excellence (NICE) gepubliceerd. Geen van beide bood een sluitend antwoord op de klinische vraag, maar aangezien dit de meest relevante richtlijnen

waren die weerhouden werden én gezien ook een de novo literatuurzoektocht geen relevantere publicaties opleverde, werd gekozen om deze richtlijnen voor het verdere adaptatieproces te behouden.

5.1.4. Waardering van geselecteerde richtlijnen

5.1.4.1. Evaluatie van de richtlijnen met AGREE II

In deze stap gingen we door middel van het AGREE II-instrument de kwaliteit van de geselecteerde richtlijnen na. Elke geselecteerde richtlijn werd door mijn collega-haio Eline Peers en mezelf aan de hand van AGREE II gequoteerd. Wanneer de toegewezen scores ver uit elkaar bleken te liggen, werd onderling overlegd en vervolgens een consensus-score toegekend, waarbij dit zorgvuldig werd geregistreerd in de matrix.

Uit deze analyse bleek dat zowel mijn collega-haio Eline Peers en mezelf zowel de ACG- als de NICE-richtlijn over coeliakie als voldoende kwalitatief voor verdere adaptatie bleken te beschouwen. Ook voor de richtlijnen over lactose-intolerantie bleek zowel de AHRQ- als de AAP-richtlijn voldoende kwalitatief. Hierbij dient wel gezegd te worden dat er tussen de beide richtlijnen grote verschillen waren: de AHRQ-richtlijn scoorde duidelijk beter dan de AAP-richtlijn.

5.1.4.2. Inventarisatie van de inhoud van de aanbevelingen

In deze stap werd voor elke klinische vraag een inventarisatie van de inhoud van de aanbevelingen gemaakt. Dit om een helder overzicht te bekomen, dat dan een basis vormt voor de discussie over de klinische relevantie van de verschillende aanbevelingen. Dit werd uitgevoerd voor zowel de oorspronkelijke Duodecim-richtlijn (23) als voor de twee geselecteerde richtlijnen (14, 15).Het onderliggende bewijs en de gegeven graad van aanbeveling werden uiteraard, indien vermeld, ook nagekeken.

Klinische vraag 1: Wat is de behandeling van lactose-intolerantie bij volwassenen?

Duodecim	AAP	AHRQ
Aanbevelingen		
- Decrease the amount of lactose in the food (in the majority of patients one glass of milk, consumed with meal, does not result in symptoms); cf. coeliac disease where an absolutely gluten-free diet is mandatory. - After diagnosis the patient should avoid all milk products for 2–3 weeks. Thereafter the ingestion of milk products can be increased according to tolerance - Sour milk products can be tried because they contain relatively small amounts of lactose. Ripened cheese does not contain lactose. - Low-lactose products contain less than 1% lactose (ordinary dairy products contain about 4.8%). Some persons with hypolactasia feel 19ort he19f they abstain from low-lactose products	- In developed countries, even in the case of acute gastroenteritis, enough lactose digestion and absorption are preserved so that low-lactose and lactose-free formulas have no clinical advantages compared with standard lactose-containing formulas except in severely undernourished children, in whom lactose-containing formulas may worsen the diarrhea and lactose-free formulas may be advantageous. - Small amounts of lactose in portions of 4 to 8 oz spaced throughout the day and consumed with other foods may be tolerated with no symptoms. - Many lactose-intolerant individuals who are intolerant of milk can tolerate milk chocolate and/or yogurt (plain better than	- Compared to placebo, use of lactase supplement Lactodigest, DairyEase, or Lactaid in doses of two to four capsules/tablets when taken with 400 ml of 2 percent milk containing 20 grams of lactose reduced overall symptom scores in subjects not symptomatic at enrollment. - However, more relevant to the clinical question of treatment for individuals with symptoms compatible with LI who desire to consume lactose beyond the “minimally tolerable dose,” these products did not reduce symptoms when administered with a dose of 50 grams of lactose in subjects who had symptoms compatible with LI. - The majority of individuals diagnosed with LI can likely tolerate up to 12 grams

as well, i.e. exclude such milk or cream from their diet. - Lactase capsules may be effective. - Ask the patient to consult again if the symptoms do not disappear with a lactose-free diet. Usually the cause is non-compliance with the diet, but the patient may also have coeliac disease or some other form of malabsorption causing lactose malabsorption. - Products containing lactase enzyme are suitable for adults for temporary management of symptoms, but they are not recommended for children to compensate for the lack of lactase.	flavored), because the bacteria in the yogurt partially digest the lactose into glucose and galactose before consumption. - In addition, yogurt's semisolid state slows gastric emptying and gastrointestinal transit, resulting in fewer symptoms of lactose intolerance. Furthermore, ingestion of other solid foods delays gastric emptying, providing additional time for endogenous lactase to digest dietary lactose. - Aged cheeses tend to have lower lactose content than other cheeses and, thus, may also be better tolerated - Finally, oral lactase-replacement capsules or predigested milk or dairy products with lactase are readily available and will often permit a lactoseintolerant individual to be able to take some or all milk products freely.	(equivalent to 1 cup of milk) at a given sitting with minimal to no symptoms, especially if consumed with other foods. - On a lactose dosage per kg body weight basis, the 25 gram dose to 10 year olds was roughly equivalent to a 50 gram dose for middle age adult subjects. - Rifaximin and lactose free diets resulted in similar reductions in abdominal pain, diarrhea, bloating, and distension compared to their respective baseline values. - We found insufficient evidence that incremental doses of lactose reduce LI symptoms. - We found insufficient evidence that incremental doses of lactose reduce LI symptoms. - We found insufficient evidence to determine the effectiveness of yogurt or probiotics to improve lactose intolerance symptoms.
Sterkte van aanbeveling en/of bewijskracht		
Geen GRADE noch een niveau van bewijskracht vermeld	Geen GRADE noch een niveau van bewijskracht vermeld	Geen GRADE noch een niveau van bewijskracht vermeld

Tabel 10: Inventarisatie van de verschillende aanbevelingen voor klinische vraag 1, met sterkte van aanbeveling

Samenvattend waren er voor de eerste klinische vraag betreffende de diagnostiek in alle geselcteerde richtlijnen over lactose-intolerantie aanbevelingen terug te vinden; zowel in de Duodecim, de AAP- en in de AHRQ-richtlijn. In geen van deze publicaties werd een methode voor de sterkte van de aanbevelingen of bewijskracht gehanteerd.

Klinische vraag 2: Is de kosten-baten analyse voor het testen op coeliakie bij patiënten met symptomen van lactose-intolerantie positief?

Duodecim	AAP	AHRQ	ACG	NICE
Aanbevelingen				
It is important to always exclude coeliac disease, even if the abdominal symptoms would diminish by reducing lactose intake.	If an underlying cause for secondary lactose intolerance is suspected, testing for intestinal etiologies includes stool examination, particularly for	Dit wordt in deze richtlijn niet besproken.	- Aanbeveling **niet** van toepassing voor de klinische vraag. - Aanbeveling: Patients with NRCD (non-responsive celiac disease) should be evaluated carefully to identify	- Aanbeveling **niet** van toepassing voor de klinische vraag. - Aanbeveling: Consider the following actions in people with coeliac disease who have persistent symptoms despite

	parasites affecting the upper gastrointestinal tract such as Giardia lamblia and Cryptosporidia species, and blood tests for celiac disease (ie, total immunoglobulin A concentration and antitissue transglutaminase antibody or immunodeficiency (quantitative immunoglobulins).		and treat the specific etiology in each patient. - Onderbouwing: NRCD is common, affecting from 7 to 30 % of patients treated with a GFD for CD. Th ere are many distinct etiologies, including inadvertent gluten ingestion (the most common cause), other food intolerances (including lactose and fructose intolerance), small-intestinal bacterial overgrowth, microscopic colitis, pancreatic insuffi ciency, irritable bowel syndrome and refractory CD. Thus, careful evaluation is needed to identify and treat the specific source in any given patient.	advice to exclude gluten from their diet: 1. Review the certainty of the original diagnosis. 2. Refer the person to a specialist dietitian to investigate continued exposure to gluten. 3. Investigate potential complications or coexisting conditions that may be causing persistent symptoms, such as irritable bowel syndrome, lactose intolerance, bacterial overgrowth, microscopic colitis or inflammatory colitis.
Sterkte van aanbeveling en/of bewijskracht				
Geen GRADE noch een niveau van bewijskracht	Geen GRADE noch een niveau van bewijskracht	Niet van toepassing	Strong recommendation, high level of evidence	'Consider' betekent een matig tot zwakke aanbeveling NICE-guideline: We use 'consider' when we are confident that an intervention will do more good than harm for most patients, and be cost effective, but other options may be similarly cost effective. The choice of intervention, and whether or not to have the intervention at all, is more likely to depend on the patient's values and preferences than for a strong recommendation, and so the healthcare professional should spend more time considering and discussing the options with the patient.

Tabel 11: Inventarisatie van de verschillende aanbevelingen voor klinische vraag 2, met sterkte van aanbeveling

Samengevat werd naast de Duodecim-richtlijn enkel in de AAP-richtlijn over lactose-intolerantie een aanbeveling aangetroffen die van toepassing is op de klinische vraag rond coeliakie-diagnostiek. In de AHRQ-richtlijn werd geen aanbeveling aangetroffen.

In de artikels rond coeliakie wordt diagnostiek naar lactose-intolerantie wel kort besproken, maar louter bij patiënten met refractaire coeliakie. In de NICE-richtlijn werden voor de opstelling van deze aanbeveling

bovendien enkel studies geïncludeerd waarvan de patiënten aan coeliakie leden die bioptisch geconfirmeerd was. Dit uitgangspunt (namelijk diagnostiek naar onder andere lactose-intolerantie bij patiënten met refractaire coeliakie) is tegenovergesteld aan dit van de klinische vraag, namelijk of er bij patiënten met een vermoeden van lactose-intolerantie ook coeliakiediagnostiek uitgevoerd dient te worden, om op die manier laattijdige gevolgen van ongediagnosticeerde coeliakie te voorkomen. Hierdoor handelen de aanbevelingen afkomstig uit deze twee laatste richtlijnen niet over de bedoelde populatie en zijn ze dus niet van toepassing in het kader van deze masterproef. Er werd dus besloten om deze richtlijnen niet te weerhouden voor het verdere adaptatatieproces.
Gezien dit probleem reeds vermoed werd bij het zoeken van de richtlijnen in stap 5.1.2, werd in deze fase reeds een de novo literatuurzoektocht uitgevoerd om toch nog relevante aanbevelingen op te sporen, zonder verdere bruikbare resultaten (zie stap 5.1.2).

5.1.4.3. Waardering van de aanbevelingen op samenhang

De richtlijnen werden gewaardeerd op het gebied van samenhang. Met name de zoekstrategie, de samenhang tussen het onderliggend bewijs, de interpretatie ervan door de auteurs en de geformuleerde aanbeveling werd beoordeeld.

Duodecim-richtlijn

In de Duodecim-richtlijn werd geen zoekstrategie vermeld. Ook de onderliggende evidentie voor de aanbevelingen werd niet vermeld, noch de samenhang tussen deze onderliggende evidentie en de uiteindelijke aanbevelingen in de richtlijn. Samenvattend was er te weinig informatie beschikbaar om de samenhang van deze richtlijn te beoordelen.

AAP-richtlijn

In de AAP-richtlijn werd geen zoekstrategie vermeld: geen zoektermen, geen inclusie- of exclusiecriteria, geen doorzochte databanken noch een periode waarbinnen de literatuurzoektocht plaatsvond.
De samenhang tussen de onderliggende evidentie en de interpretatie ervan door de auteurs en vervolgens de uiteindelijke aanbevelingen was wisselend van kwaliteit: voor enkele aanbevelingen kon besloten worden tot een goede samenhang, voor andere dan weer niet. Zie tabel 12 voor een gedetailleerd overzicht hiervan.

Aanbeveling	Samenhang
Samenhang adequaat	
Many lactose-intolerant individuals who are intolerant of milk can tolerate milk chocolate and/or yogurt (plain better than flavored), because the bacteria in the yogurt partially digest the lactose into glucose and galactose before consumption.	Aanbeveling onderbouwd door de aangehaalde studies en correct omgezet in een aanbeveling.
In addition, yogurt's semisolid state slows gastric emptying and gastrointestinal transit, resulting in fewer symptoms of lactose intolerance. Furthermore, ingestion of other solid foods delays gastric emptying, providing additional time for endogenous lactase to digest dietary lactose.	Aanbeveling onderbouwd door de aangehaalde studies en correct omgezet in een aanbeveling.
Samenhang niet adequaat	
Aged cheeses tend to have lower lactose content than other cheeses and, thus, may also be better tolerated.	Geen bron vermeld om dit te staven.
Finally, oral lactase-replacement capsules or predigested milk or dairy products with lactase are readily available and will often permit a lactoseintolerant individual to be able to take some or all milk products freely.	De vermelde bronstudie handelde over kinderen, niet over volwassenen.
Small amounts of lactose in portions of 4 to 8 oz spaced throughout the day and consumed with other foods may be tolerated with no symptoms.	Slechts 2 van de 4 vermelde studies vermelden deze getallen. Een derde studie is niet van toepassing, want handelt over adolescenten. Een vierde studie echter levert bewijs dat ook 16 oz verdragen wordt, maar dit wordt (onverklaard) niet weerhouden.
If an underlying cause for secondary lactose intolerance is suspected, testing for intestinal etiologies includes stool examination (…) and blood tests for celiac disease (ie, total immunoglobulin A concentration and antitissue transglutaminase antibody.	In geen van de 2 vermelde bronstudies wordt diagnostiek van coeliakie besproken.

Tabel 12: Overzicht van de samenhang in de AAP-richtlijn

AHRQ-richtlijn

De samenhang van deze richtlijn werd als heel goed beoordeeld. De zoekstrategie is heel duidelijk beschreven, met duidelijke weergave van doorzochte databanken, in- en exclusiecriteria en zoekperiode. Ook de redenering van de auteurs, vanaf de aangehaalde evidentie tot de samenvatting ervan en uiteindelijk het opstellen van de aanbevelingen op basis van deze evidentie, is heel goed te volgen.

5.1.4.4. Waardering van de aanbevelingen op courantheid

Om na te gaan of de aanbevelingen uit de richtlijnen nog voldoende actueel waren, werd nagekeken of er sinds de publicatie ervan updates en/of relevante nieuwe informatie gepubliceerd werd. Aangezien er geen update rapporten van de richtlijnen beschikbaar waren, werd de zoektocht volgens het watervalprincipe uitgebreid: eerst werd de Cochrane database nagekeken op relevante systematic reviews en vervolgens werden ook relevante systematic reviews en randomized controlled trials via MEDLINE opgespoord. Dit gebeurde aan de hand van MeSH-termen, op basis van de klinische vragen. Als tijdsvenster werd geopteerd voor publicaties verschenen vanaf februari 2010, de publicatiedatum van de meest recente richtlijn.

Hierbij werden vier publicaties weerhouden. Een eerste randomized trial (Ojetti, 2010) betrof de behandeling van lactose-intolerantie met probiotica en vergeleek bij 60 patiënten een exogeen ingenomen lactase

(tilactase), een nieuw probioticum (Lactobacillus Reuteri) en placebo. Hierbij observeerde men zowel bij Lactobacillus Reuteri als bij tilactase een significante afname van de subjectieve symptomen en een significante normalisatie van de lactose-ademtest in vergelijking met placebo. Op beide gebieden was tilactase echter superieur aan het probioticum (24).

Enkele maanden na deze studie verscheen een relevante systematic review over de behandeling van lactose-intolerantie (Shaukat, 2010). Deze bevestigde dat patiënten 12 tot 15 gram lactose kunnen tolereren, maar concludeerde dat er onvoldoende evidentie is voor het toepassen van andere behandelopties zoals lactose-gehydrolyseerde zuivelproducten, lactasesupplementen, probiotica en adaptatie van het colon (door inname van progressief hogere doses lactose). De auteurs concluderen dat verdere kwalitatieve, gestandaardiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde studies nodig zijn om de effectiviteit van deze maatregelen aan te tonen (25).

Ook de volgende gevonden studie (Pakdaman, 2016) vertoonde dergelijke gebreken. Deze betrof een gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde cross-over trial over de effecten van een probioticum, de Lactobacillus acidophilus DDS-1 stam. In deze studie met slechts 22 deelnemers stelde men vast dat deze Lactobacillus-stam een statistisch significante reductie van subjectieve symptomen teweegbracht. Echter, het effect op quality of life en op de lactose-ademtest was niet statistisch significant (26).

Een andere recente relevante studie (Savaiano, 2013) betrof een randomized controlled trial waarin RP-G28 vergeleken werd met placebo. RP-G28 is een galacto-oligosaccharide (GOS) vergelijkbaar met lactose, maar bevat twee tot vier galactose units per molecule. De inname van GOS zou leiden tot adaptatie van het colonmicrobioom waardoor er een shift zou optreden naar meer beta-galactosidasebevattende bacteriën, waardoor lactosevertering en tolerantie zou verbeteren (27). Dit betreft een theorie die reeds rond 1990 werd ontwikkeld, maar deze studie is de eerste waarin dit specifiek molecule, RP-G28, werd bestudeerd (28). RP-G28 gaf ten opzichte van placebo een significante afname van abdominale pijn en patiënten in de behandelde groep gaven 30 dagen na het einde van de toediening zes keer meer aan dat ze blijvend lactose tolerant waren. Wel dient opgemerkt te worden dat de resultaten van een lactose-ademtest niet significant verschilden van placebo.

5.1.4.5. Waardering van de aanbevelingen op toepasbaarheid

Uit de analyse van de toepasbaarheid van de aanbevelingen konden we besluiten dat deze aanbevelingen toepasbaar zijn in de huisartsenpraktijk en ook passen binnen de Belgische zorgcontext.
Men kan immers redelijkerwijs ervan uit gaan dat de wensen van de patiënten in grote mate zullen corresponderen met deze van de populatie in de studies waarop de Duodecim-richtlijn gebaseerd is. De prevalentie in België is bovendien quasi dezelfde als deze in Finland, respectievelijk 15% en 19%, zeker als men dit vergelijkt met de verschillen in prevalentie wereldwijd (6).
De behandeling zoals voorgesteld in de verschillende richtlijnen, is eenvoudig en dus zeker toe te passen in de Belgische huisartsenpraktijk. Een lactose-arm dieet is na goede instructies relatief eenvoudig te realiseren. Daarnaast zijn lactosevrije producten of alternatieven (bijvoorbeeld sojamelk) wijdvespreid opgenomen in het aanbod van de supermarkten.
Ook lactasesupplementen zijn, indien gewenst, eenvoudig te verkrijgen in de apotheek, parafarmacie of via gespecialiseerde webshops.
Een mogelijke opmerking is dat de maximaal tolereerbare dosis lactose misschien beter in Europese maateenheden zou beschreven worden, maar in de Nederlandse vertaling van de Duodecim is dit reeds correct aangepast.

5.1.5., 5.1.6. en 5.2. Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie, nazicht door de leescommissie en adaptatiefase

In deze stap werd op basis van de evaluatie in de voorgaande stappen beargumenteerd of en welke aanbevelingen uit de bronrichtlijn weerhouden worden voor adaptatie.

Na deze stap werd het reeds afgelegde traject aan de hand van de ingevulde matrix beoordeeld door een leescommissie van EBMPracticeNet, bestaande uit Prof. Dr. Van Royen. Zowel onze conclusie als de conclusie van professor Van Royen, was dat er op basis van dit literatuuronderzoek geen adaptaties aan de Duodecimrichtlijn dienden doorgevoerd te worden. Onderstaand overzicht geeft per aanbeveling van elke klinische vraag een overzicht van de gevolgde redenering en er werd ook telkens een GRADE toegekend.

Klinische vraag 1: Wat is de behandeling van lactose-intolerantie bij volwassenen?

1. *Oorspronkelijke aanbeveling:*

Decrease the amount of lactose in the food (in the majority of patients one glass of milk, consumed with meal, does not result in symptoms); cf. coeliac disease where an absolutely gluten-free diet is mandatory.

Bespreking:

AAP	AHRQ
Small amounts of lactose in portions of 4 to 8 oz spaced throughout the day and consumed with other foods may be tolerated with no symptoms. *Opmerking: 8 oz milk komt overeen met 12 gram lactose.*	The majority of individuals diagnosed with LI can likely tolerate up to 12 grams (equivalent to 1 cup of milk) at a given sitting with minimal to no symptoms, especially if consumed with other foods.

Deze aanbeveling komt volledig overeen met de geselecteerde aanbevelingen (zie bovenstaand kader). Deze aanbeveling is dus goed onderbouwd. Bovendien is ze helder en concreet. De enige mogelijke suggestie is dat in de Duodecimrichtlijn naast het voorbeeld van een glas melk, een absoluut cijfer met betrekking tot het aantal gram lactose dat verdragen wordt, zou kunnen vermeld worden. Dit maakt het voor arts en patiënt iets minder vaag en daarnaast kan dan ook door de patiënt nagegaan worden met welke hoeveelheid van andere zuivelproducten dit dan correspondeert.

Graad van evidentie:

GRADE 1B. Zowel in de AAP- als in de AHRQ-richtlijn wordt geen GRADE-score noch een andere evaluatie van evidentieniveau toegekend.
De aanbeveling uit de AHRQ-richtlijn is gebaseerd op 25 randomized controlled trials. Uit deze studies kwam duidelijk naar voor dat de meerderheid van de patiënten 12 gram lactose kan verdragen, en bij 50 gram traden bij de meerderheid klachten op. De voordelen van lactosebeperking wegen op tegen de nadelen en bovendien zijn er geen kosten aan verbonden. Deze randomized controlled trials zijn echter niet altijd volledig blind uitgevoerd (bijvoorbeeld door herkenning van de smaak van de lactose-oplossing). Daarnaast zijn dit eerder kleine studies met minder dan 30 proefpersonen. In geen enkele studie was het mogelijk om conclusies te trekken over de verschillen in lactosetolerantie tussen patiënten van verschillende etniciteit, wat jammer is aangezien de grote geografische verschillen in prevalentie van lactose-intolerantie. Door deze downgraders wordt een ‘matig niveau van bewijskracht’ weerhouden, wat resulteert in een GRADE 1B.

2. *Oorspronkelijke aanbeveling:*

After diagnosis the patient should avoid all milk products for 2–3 weeks. Thereafter the ingestion of milk products can be increased according to tolerance. Sour milk products can be tried because they contain relatively small amounts of lactose. Ripened cheese does not contain lactose. Low-lactose products contain less than 1% lactose (ordinary dairy products contain about 4.8%). Some persons with hypolactasia feel better if they abstain from low-lactose products as well, i.e. exclude such milk or cream from their diet.

Bespreking:

De stelling dat patiënten na de diagnose gedurende 2 tot 3 weken alle melkproducten moeten vermijden, met daarna opnieuw een geleidelijke herinvoering, is in studies niet eenvoudig terug te vinden. In een goed opgezette, kwalitatieve systematic review (Shaukat, 2010) wordt geponeerd dat na diagnose alle melkproducten moeten vermeden worden, met daarna een progressieve herintroductie (25). Er wordt echter niet vermeld hoe lang deze totale exclusie moet duren. Bovendien wordt voor deze stelling geen specifieke bron vermeld. In de geselecteerde richtlijnen wordt dit aspect helemaal niet besproken.

Graad van evidentie:

2B. Deze aanbeveling kan niet onderbouwd worden met een RCT, wel met een kwaliteitsvolle systematic review. Dit is een goed opgezette systematic review, echter de geanalyseerde RCT's hebben verschillende beperkingen. Dit zijn immers trials met een klein aantal proefpersonen, waarbij de selectiecriteria niet altijd even adequaat zijn. Een voorbeeld hiervan is dat er niet altijd een verschil wordt gemaakt tussen patiënten met 'echte' lactose-intolerantie (primaire hypolactasie) en patiënten met secundaire hypolactasie (bijvoorbeeld lactosemalabsorptie door coeliakie), waardoor inclusie van deze laatste groep de resultaten vertekent.
Met betrekking tot de sterkte van aanbeveling kunnen we besluiten dat de voordelen duidelijk opwegen tegen de nadelen. Ook de toepasbaarheid is relatief goed: korte tijd volledig lactosevrij eten is niet gemakkelijk, maar wel haalbaar en bovendien beperkt in tijd.

3. *Oorspronkelijke aanbeveling:*

Lactase capsules may be effective. Products containing lactase enzyme are suitable for adults for temporary management of symptoms, but they are not recommended for children to compensate for the lack of lactase.

Bespreking:

AAP	AHRQ
Finally, oral lactase-replacement capsules or predigested milk or dairy prod ucts with lactase are readily available and will often permit a lactoseintolerant individual to be able to take some or all milk products freely.	Compared to placebo, use of lactase supplement Lactodigest, DairyEase, or Lactaid in doses of two to four capsules/tablets when taken with 400 ml of 2 percent milk containing 20 grams of lactose reduced overall symptom scores in subjects not symptomatic at enrollment.

Deze Duodecim aanbeveling wordt door de beide richtlijnen bevestigd. Geen van beide richtlijnen hanteert een GRADE-score noch een andere vorm van waardering van evidentie.
Ook de formulering en mate van directiviteit van de Duodecim richtlijn, namelijk dat dergelijke supplementen 'kunnen' helpen, komt overeen met deze richtlijnen, die dit ook eerder als een mogelijke behandelingsoptie voorstellen. Vermoedelijk komt dit doordat de onderliggende studies naar lactase-supplementen van wisselende kwaliteit en niet altijd consistent zijn. Een recentere

systematische review (Shaukat, 2010) concludeert dat er voorlopig onvoldoende evidentie is om lactase-supplementen als behandelingsoptie aan te bevelen, maar dat verder onderzoek aangewezen is (25).

Graad van evidentie:
2B. De onderliggende studies zijn randomized controlled trials met beperkingen en van wisselende kwaliteit. De toepasbaarheid is echter wel goed, gezien het grote aanbod aan lactasesupplementen dat zowel in de apotheek als online vlot verkrijgbaar is. De voordelen van deze supplementen wegen duidelijk op tegen eventuele nadelen zoals kostprijs. Deze supplementen veroorzaken geen bijwerkingen.

Klinische vraag 2: Is de kosten-baten analyse voor het testen op coeliakie bij patiënten met symptomen van lactose-intolerantie positief?

1. *Oorspronkelijke aanbeveling:*

It is important to always exclude coeliac disease, even if the abdominal symptoms would diminish by reducing lactose intake.

Bespreking:

AAP	AHRQ	ACG coeliakie	NICE coeliakie
If an underlying cause for secondary lactose intolerance is suspected, testing for intestinal etiologies includes stool examination, particularly for parasites affecting the upper gastrointestinal tract such as Giardia lamblia and Cryptosporidia species, and blood tests for celiac disease (ie, total immunoglobulin A concentration and antitissue transglutaminase antibody) or immunodeficiency (quantitative immunoglobulins).	Dit wordt niet besproken	Niet van toepassing	Niet van toepassing

Er werd naast de Duodecim-richtlijn enkel in de AAP-richtlijn over lactose-intolerantie een aanbeveling aangetroffen die van toepassing is op de klinische vraag rond coeliakie-diagnostiek. In de AHRQ-richtlijn werd geen aanbeveling aangetroffen en de richtijnen rond coeliakie behandelen enkel diagnostiek bij patiënten met refractaire coeliakie. Ook een uitgebreidere literatuurzoektocht leverde geen relevante informatie op (zie stap 5.1.2).
De AAP-richtlijn raadt aan om coeliakie-diagnostiek uit te voeren wanneer men een secundaire oorzaak van lactose-intolerantie vermoedt en verwijst hierbij naar twee bronnen.De eerste bron is een richtlijn over coeliakie bij kinderen gepubliceerd in 2005 (29), de tweede is een consensus rapport van de National Institutes of Health (NIH), eveneens uit 2005 (30). Beide bronnen bespreken de differentieel diagnostiek tussen lactose intolerantie en coeliakie echter niet, lactose intolerantie wordt zelfs helemaal niet besproken. Samengevat is dit dus een heel zwakke onderbouwing.

Graad van evidentie:
2C. Samengevat is de kwaliteit van bewijs voor deze aanbeveling heel laag, gezien er geen studies teruggevonden werden om deze te staven. Anderzijds is de balans tussen voor- en nadelen van coeliakie-diagnostiek bij patiënten met lactose intolerantie in evenwicht. Dit omdat de serologische test voor coeliakie weinig invasief is en de nadelen van onbehandelde, miskende coeliakie ernstig kunnen zijn. Daarnaast is de aanbeveling kosteneffectief, gezien de relatief lage kost van de test. Gezien dit onderzoek algemeen in de Belgische laboratoria wordt aangeboden, is ook de toepasbaarheid goed.

5.3. Implementatiefase

5.3.1. Ontwikkeling van een implementatietool

In de implementatiefase van deze masterproef richtten we ons op de ontwikkeling van twee implementatietools. Mijn collega Eline Peers focuste zich op het thema diagnostiek en ontwikkelde een flowchart voor de afname van de lactose-ademtest door de huisarts. Mijn thema betrof de behandeling van lactose-intolerantie, en meer specifiek de behandeling met lactasesupplementen. Deze optie wordt immers in alle besproken richtlijnen als een adequate behandeloptie voorgesteld, maar de implementatie ervan is niet altijd eenvoudig. De belangrijkste reden hiervoor is dat lactasesupplementen geen geregistreerde geneesmiddelen zijn, maar voedingssupplementen. Hierdoor is de kennis ervan door artsen vermoedelijk lager dan van klassieke geregistreerde geneesmiddelen, maar nog belangrijker is dat deze supplementen bijgevolg niet opgenomen zijn in de voorschrijfmodules van de elektronische patiëntendossiers in de softwarepakketten van huisartsen. Bovendien zijn er verschillende specialiteiten op de markt, elk met hun eigen dosis en galenische vorm. Als een arts dergelijk product wil voorschrijven, moet hij hier dus een goede kennis van hebben, of dit online gaan opzoeken.
Hierdoor rijpte het idee om een voorschrift op stofnaam te ontwikkelen, waardoor met eenzelfde voorschrift elke specialiteit kan afgeleverd worden in de correcte dosis, onafhankelijk van de specialiteiten die in de apotheek in voorraad zijn. Hierna kan dit voorschrift op stofnaam bovendien in het elektronisch medisch dossier (EMD) geïntegreerd worden.

Met lactasesupplementen wordt bedoeld dat men 5-30 minuten voor een lactosehoudende maaltijd exogeen lactase inneemt. Dit enzyme wordt gewonnen uit fungi en is beschikbaar in de vorm van capsules, tabletten of sticks (granulaat) (31). De dosering wordt uitgedrukt in FCC. FCC of Food Chemical Codex is een internationaal gehanteerde maateenheid die gebruikt wordt om enzymatische activiteit uit te drukken (32).

5.3.1.1. Theoretische onderbouwing van het voorschrift

Als eerste stap worden de specifieke aanbevelingen over lactasesupplementen uit de verschillende geselecteerde richtlijnen samengevat. Samengevat kan gesteld worden dat deze supplementen in elke richtlijn aanbevolen worden.

Duodecim	AAP	AHRQ
- Lactase capsules may be effective.	- Finally, oral lactase-replacement capsules or predigested milk or dairy products with lactase are readily available and will often permit a lactoseintolerant individual to be able to take some or all milk products freely.	- Compared to placebo, use of lactase supplement Lactodigest, DairyEase, or Lactaid in doses of two to four capsules/tablets when taken with 400 ml of 2 percent milk containing 20 grams of lactose reduced overall symptom scores in subjects not symptomatic at enrollment. - However, more relevant to the clinical question of treatment for individuals with symptoms compatible with LI who desire to consume lactose beyond the "minimally tolerable dose," these products did not reduce symptoms when administered with a dose of 50 grams of lactose in subjects who had symptoms compatible with LI.

Tabel 13: Overzicht van richtlijnaanbevelingen betreffende lactasesupplementen

5.3.1.2. Bepaling van de aanbevolen posologie

Vermits de dosering van de in België beschikbare specialiteiten sterke verschillen kent, varieert dus ook het aantal in te nemen tabletten, capsules of zakjes per specialiteit sterk. Om een uniform voorschrift op stofnaam te bekomen, moet er dus een methode zijn waarbij de arts een vaste, wetenschappelijk onderbouwde posologie hanteert op het voorschrift, die dan afhankelijk van de in de apotheek beschikbare specialiteit wordt omgezet in het juiste aantal capsules, zakjes of tabletten.

Enkel in de AHRQ-richtlijn melding gemaakt van een dosering (zie bovenstaande tabel 14). Deze aanbeveling is productspecifiek. Als men echter de studie waarop de auteurs zich baseerden erbij neemt, wordt er wel een dosis gespecifieerd, namelijk 6000 FCC per maaltijd die 20 gram lactose bevat:

All enzyme preparations dramatically reduced both the peak and total breath hydrogen production when fed with milk containing 20 g of lactose. Four capsules of Lactogest, two caplets of Lactaid, or two tablets of DairyEase (each treatment containing approximately 6000 FCC) reduced total hydrogen production significantly ($P < 0.05$) below that observed with two capsules of Lactogest (containing approximately 3000 FCC) in a stoichiometric manner. Symptoms were significantly ($P < 0.05$) less severe with all the beta-gal products. In contrast, with 50 g of lactose in water, peak and total hydrogen production was modestly, but not significantly reduced by the enzyme treatment. Furthermore, symptom scores for bloating, cramping, nausea, pain, diarrhea, and flatus were not different between treatments and the control. The 50-g lactose dose appeared to overwhelm the ability of either 3000 or 6000 FCC of beta-gal to assist significantly with lactose digestion (33).

Bij deze studie werd dus het effect op zowel subjectieve klachten als op objectieve parameters, de lactoseademtest nagegaan, en op beide gebieden was deze dosering adequaat. Deze dosering werd vervolgens gehanteerd voor het opstellen van het voorschrift.

Zoals eerder aangehaald zijn er echter verschillende specialiteiten op de markt, elk met hun eigen dosering. Hierdoor verschilt het aantal in te nemen eenheden om een dosis van 6000 IE te bekomen tussen de verschillende producten sterk. Om hiervan een overzicht te krijgen werd de Algemene Pharmaceutische Bond (APB) gecontacteerd. Ook het aantal afgeleverde verpakkingen per jaar in de Belgische apotheken werd nagegaan. Onderstaande tabel geeft een overzicht van de verschillende specialiteiten met hun dosering, de galenische vorm en de publieksprijs per verpakking. Daarnaast werd ook de vergelijking gemaakt tussen de aanbevolen dosering per maaltijd afkomstig van de fabrikant en het aantal eenheden dat nodig is om een dosis van 6000 FCC te bekomen. Vervolgens werd aan de hand van dit laatste getal de prijs per gebruik (dus per maaltijd met 20 gram lactose) berekend. Ook het aantal afleveringen in de Belgische apotheken in 2016 en 2017 werd nagegaan. Dit op basis van gegevens afkomstig van IQVIA, een internationaal databedrijf werkzaam in de medische en farmaceutische sector.

- Benaming **- Firma** **- Aantal + galenische vorm**	**Publieks-prijs**	**IQVIA afl '16**	**IQVIA afl '17**	**Inhoud (FCC)**	**Aantal eenheden nodig voor 6000 FCC** **(dosis per maaltijd volgens bijsluiter)**	**Prijs per gebruik (maaltijd) (euro)**
LACTASE DeBa Pharma 100 capsules	€ 35,90	367	346	3500	2 (1 à 3 capsules direct voor de inname van voedsel met melkbestanddelen)	0,718
LACTASE Solgar 30 tabletten	€ 14,65	/	6	7000	1 (Twee tabletten is voldoende voor de vertering van één glas melk)	0,488
Disolact Lactase Disolut 50 tabletten	€ 14,95	8	4	2500	3 (1-3 Disolact lactase capsules, gelijktijdig met het melkproduct.)	0,897
Disolact Lactase Disolut 150 capsules	€ 37,50	2	/	3000	2 (1-3 Disolact lactase capsules, gelijktijdig met het melkproduct.)	0,75
Disolact Lactase Extra Forte Disolut	€ 22,95	/	/	10.000	1	0,574

40 capsules					(1-3 Disolact lactase capsules, gelijktijdig met het melkproduct.)	
Disolact Lactase Extra Forte Disolut 120 capsules	€ 57,35	2	3	10.000	1 (1-3 Disolact lactase capsules, gelijktijdig met het melkproduct.)	0,478
Similase Lacto Metagenics 15 capsules	€ 10,48	848	894	4500	2 (1 capsule bij elke lactose bevattende maaltijd.)	1,397
Similase Lacto Metagenics 60 capsules	€ 30,48	1358	1610	4500	2 (1 capsule bij elke lactose bevattende maaltijd.)	1,016
Lactose-OK Revogan 75 capsules	€ 20,50	23412	25038	3300	2 (Om een hoeveelheid van 24g lactose te verteren: 2 gelules, voor de maaltijd)	0,546
Lactose-OK Revogan 150 capsules	€ 35,10	8538	9291	3300	2 (Om een hoeveelheid van 24g lactose te verteren: 2 gelules, voor de maaltijd)	0,468
Lactose-OK sticks Revogan 30 Sticks	€ 16,30	9376	12428	6000	1 (Om een hoeveelheid van 24g lactose te verteren 1 stick op de tong aanbrengen)	0,543

Tabel 14: Overzicht en eigenschappen van de in België beschikbare lactasesupplementen.

De aanbevolen dosering van de fabrikant en de dosering gehanteerd in deze masterproef blijven relatief goed overeen te komen. Er is echter wel een groot prijsverschil tussen de verschillende merkproducten: het duurste product (Similase Lacto) is 192% duurder dan het goedkoopste alternatief (Disolact Lactase Extra Forte, 120 capsules).

5.3.1.3. Verpakkingsgrootte

Aangezien het voorschrift een voedingssupplement betreft, is het vermelden van de verpakkingsgrootte op het voorschrift niet obligaat. Er wordt dan ook verkozen om dit open te laten, ook mede doordat alle preparaten sterk uiteenlopende verpakkingsgroottes vertonen.

5.3.1.4. Het voorschrift op stofnaam

R/ Lactase S/ 6000 FCC per lactosebevattende maaltijd

5.3.2: Peer review van de implementatietool

In een volgende fase werd het ontworpen voorschrift op stofnaam onderworpen aan een peer review door de zorgverleners die met dit voorschrift in aanraking zullen komen.

5.3.2.1: Lokale apotheken

Dit voorschrift werd aan de medewerkers van drie verschillende apotheken voorgelegd. De doelstelling werd uitgelegd en er werd hen om feedback gevraagd.

Alle apotheekmedewerkers vonden het voorschrift duidelijk en begrepen wat ermee bedoeld wordt. Dit voorschrift houdt in dat zij zelf moeten nagaan hoeveel eenheden van het specifieke supplement dat ze op voorraad hebben, nodig is per lactosebevattende maaltijd. Bij deze steekproef bleek dit telkens duidelijk vermeld te staan op de verpakking of in de bijsluiter van de beschikbare supplementen, waardoor dit eenvoudig te bepalen was. Er werd ook gesuggereerd dat de apotheekmedewerker bij de aflevering bovendien het correcte aantal eenheden per maaltijd via een etiket op de verpakking kan aanbrengen.

Een belangrijke en terechte opmerking was dat deze dosering niet aangepast is aan het gebruik bij kinderen, en dat er misschien een aangepast voorschrift voor kinderen zou moet komen. Dit was zeker een terechte bedenking, maar de behandeling van lactose-intolerantie bij kinderen valt buiten het bestek van deze masterproef.

Gevraagd naar hun ideeën over de verpakkingsgrootte, stelde men enerzijds voor om de keuze aan de patiënt over te laten, en anderzijds om initieel een kleine verpakking af te leveren, met daarna overstappen naar voordeligere grotere verpakkingen.

Alle geraadpleegde apotheken hadden de specialiteit ‘Lactose OK’ op voorraad. Men verklaarde dit door het feit dat dit één van de oudste supplementen op de markt is. Dit komt overeen met de cijfers van de APB, waar Lactose OK het meest verkochte merk blijkt.

5.3.2.2. LOK-groepen

Vervolgens werd deze implementatietool ook voorgesteld en besproken op een LOK-vergadering in Kortrijk. Geen enkele huisarts had een product dat hij of zij standaard voorschreef of aanraadde, ze lieten deze beslissing over aan de apotheek. Daarnaast werd ook opgemerkt dat in hun ervaring de patiënt dit vaak zelf al op eigen houtje heeft gekocht en uitgeprobeerd.

Er waren geen opmerkingen over de totstandkoming of het ontwerp van dit voorschrift.
Drie artsen gaven aan dat ze dit voorschrift zouden gebruiken. Zij zagen vooral een toepassing in de opstart van de behandeling, bijvoorbeeld na een positieve lactose-ademtest die door henzelf zou worden uitgevoerd. Dit omdat de patiënt op dat moment meestal nog geen supplementen kent of neemt. Op die manier zouden ze het gevoel hebben dat ze de patiënt correcter en vollediger hebben geïnformeerd, vooral op het gebied van de posologie. Dit verkozen ze boven de patiënt de vage boodschap te geven om een willekeurig supplement aan te schaffen, met een posologie die bepaald wordt door de bijsluiter of apotheek.

Een ander punt van kritiek was dat er een mogelijkheid zou bestaan dat door de apotheek niet altijd goedkoopste product zou afgeleverd worden. Deze artsen merkten op dat ze liever zelf één (goedkoop) supplement goed kennen dan dit over te laten aan de apotheek.

Samengevat was de feedback op het voorschrift voor lactasesupplementen positief, al waren er bedenkingen over de toepasbaarheid.

5.3.2.3. Opleidingspraktijk

Tot slot werd dit voorschrift ook voorgesteld aan de huisartsen in de eigen opleidingspraktijk. De meerderheid zag zeker een mogelijkheid om dit voorschrift te gebruiken, vooral in de opstartfase kort na de diagnose. Lactasesupplementen werden door geen enkele van de collega's reeds actief voorgeschreven of aangeraden, wel hadden ze allen patiënten die deze supplementen reeds gebruiken. Na het bespreken van het overzicht van de verschillende supplementen, gaf één collega wel aan dat hij liever de voorkeur gaf aan het specifiek voorschrijven van één type supplement. Daarbij zou hij zich vooral focussen op kostprijs en daarnaast ook op gebruiksgemak, zoals het aantal in te nemen tabletten per maaltijd.

6. Discussie

6.1. Inzichten

Het doel van deze masterproef was het adapteren van de Duodecim richtlijn over lactose intolerantie. Duodecimrichtlijnen zijn Finse evidence-based richtlijnen, die door EBMPracticeNet worden aangeboden aan de Belgische huisartsen. Deze richtlijnen zijn echter niet allen aangepast aan de nieuwste wetenschappelijke inzichten of aan de specifieke Belgische zorgcontext. Het correct adapteren van een evidence-based richtlijn is een complex en intensief proces. Daarom werd het te volgen traject nauwgezet begeleid door het Interuniversitair Centrum voor Huisartsen Opleiding (ICHO), dat voorzag in verschillende begeleidings- en feedbacksessies. Al hulpmiddel voor dit adaptatieproces beschikten we over het handboek 'Adaptatie Duodecim Richtlijnen', gebaseerd op het Adapte Framework. Dit is een internationaal aanvaard instrument dat bedoeld is om bestaande richtlijnen of aanbevelingen te adapteren naar de lokale context (1, 11). Dit traject werd nauwkeurig in een matrix neergeschreven, met als doel het bekomen een transparante en uniforme procedure.

In eerste instantie werden vier klinische vragen opgesteld die de inhoud van de richtlijn bestrijken. Wij concentreerden ons hierbij om de thema's diagnostiek en behandeling. Vervolgens werd een systematische literatuurzoektocht naar relevante richtlijnen uitgevoerd. Vervolgens werden deze richtlijnen en hun onderliggende evidence geanalyseerd en geëvalueerd, waarna voorstellen tot adaptatie konden gedaan worden.

Al snel merkten we op dat er slechts weinig kwaliteitsvolle en recente richtlijnen over lactose intolerantie beschikbaar waren. Dit vertaalde zich onder meer in het feit dat de minst recente weerhouden richtlijn reeds van 2006 dateert. Ook de kwaliteit van deze richtlijnen was wisselend, zo werd bijvoorbeeld in geen van deze artikels een GRADE of andere waardering van bewijskracht gehanteerd. Dit resulteerde in het feit dat de toegekende GRADE-scores van de aanbevelingen eerder laag zijn. Enkel de aanbeveling dat de primaire behandeling uit een lactose-arm dieet bestaat, is sterk onderbouwd. Voor de andere mogelijke behandelopties, zoals lactasesupplementen en probiotica, is de evidence tot nu toe wisselend, bijkomende onderbouwing door middel van kwaliteitsvolle onderzoeken zal dus nodig zijn. Niettegenstaande deze minder sterke evidentie, bleken de aanbevelingen uit de Duodecim richtlijn wel up to date. Er kon dus geconcludeerd worden dat een adaptatie op dit moment niet aan de orde is. Bovendien blijkt deze richtlijn ook goed toepasbaar te zijn in de Belgische zorgcontext.

Een tweede stap bestond uit de implementatie van deze aanbevelingen in de dagdagelijkse praktijk. Hiervoor spitste mijn collega Eline Peers zich toe op het implementeren van de lactoseademtest in de huisartsenpraktijk, en ikzelf ontwierp een voorschrift voor lactasesupplementen op stofnaam. Dit laatste met het oog op een vlotter voorschrijfgedrag, aangezien deze voedingssupplementen tot op heden niet geïntegreerd zijn in de elektronische medische dossiers van huisartsen.
Hiervoor werd in eerste instantie een overzicht gemaakt van alle in België beschikbare lactasesupplementen, waarbij bleek dat er grote verschillen tussen deze preparaten bestonden. Een tweede stap bestond uit het vaststellen van een correcte posologie, op basis van de bestaande literatuur. Gezien over deze dosering geen richtlijnen bestaan, werd deze gebaseerd op de gebruikte posologie van randomized clinical trials met goede resultaten.

In een volgende stap werd dit lactasevoorschrift voor feedback voorgelegd aan lokale apotheken, huisartsen en in de eigen opleidingspraktijk. Dit werd over het algemeen gunstig ontvangen en er werden geen verbeterpunten weerhouden. Over de meerwaarde van deze voorschriften in de dagdagelijkse praktijk waren de meningen echter eerder verdeeld. Een interessante bevinding is dat lactasesupplementen van het merk 'Lactose-OK' veruit de meest verkochte specialiteit in België is én duidelijk eerder tot de goedkopere categorie behoort.

Samengevat kan besloten worden dat de Duodecim richtlijn over lactose intolerantie momenteel niet geadapteerd hoeft te worden. Het adaptatieproces bracht aan het licht dat de aanbevelingen onderbouwd worden, al dient te worden opgemerkt dat de beschikbare evidence van wisselende kwaliteit is, wat resulteert

in eerder zwakke aanbevelingen. Bovendien dient er nog verder kwaliteitsvol onderzoek te gebeuren naar nieuwere behandelopties zoals probiotica en adaptatie van het colon. Opvallend is de discrepantie tussen de hoge prevalentie van deze aandoening, zeker in Europa, en de relatief geringe aandacht ervoor binnen de medische wereld. Dit zowel in de huisartsenpraktijk als in de wetenschappelijke onderzoekswereld, gezien het tamelijk beperkte onderzoek dat ernaar wordt verricht, zoals wij in deze masterproef aan den lijve konden ondervinden.

Persoonlijk vond ik dit adaptatieproces een heel leerrijke onderneming. In de eerste plaats is mijn kennis over lactose intolerantie fors uitgebreid. Echter nog interessanter en nuttiger vond ik het feit dat ik door middel van dit proces nog meer een kritische houding heb ontwikkeld bij het zoeken, selecteren en lezen van wetenschappelijke literatuur. Dit zal gedurende de rest van mijn huisartsencarrière van grote waarde zijn. Daarnaast vond ik het ook heel interessant om mezelf te verdiepen in de wereld van richtlijnontwikkeling. Ik vond dit een boeiende ervaring en mijn appreciatie voor het bestaan van richtlijnen is hierdoor nog meer toegenomen.

6.2. Sterktes en beperkingen

De belangrijkste troef van deze masterproef is het feit dat dit verliep aan de hand van een goed gestructureerd handboek op basis van het gestandaardiseerde ADAPTE-proces, zodat een uniforme en transparante procedure bekomen werd. Ook de verschillende feedbacksessies die georganiseerd werden, waren zeker een grote meerwaarde, omdat op die manier eventuele fouten of onnauwkeurigheden tijdig werden bijgestuurd. Dit was zeker noodzakelijk gezien dit voor alle haio's de eerste ervaring met richtlijnontwikkeling was.

Dit brengt ons bij een eerste mogelijke beperking van deze masterproef. Door de onervarenheid van de onderzoekers is het mogelijk dat er ongewild interpretatiefouten en onnauwkeurigheden in de procedure zijn geslopen. Ondanks de multipele feedbacksessies, het nazicht door de leescommissie en het advies van de promotor, professor Aertgeerts, is dit niet uitgesloten.

Een andere beperking is het feit dat de doorzochte literatuur eerder schaars en van wisselende kwaliteit is. Hierdoor is het niet eenvoudig om sterke aanbevelingen te formuleren. Bovendien dient er voor verschillende aspecten van deze aadoening (zowel therapeutisch als diagnostisch) nog verder kwaliteitsvol onderzoek te gebeuren om sluitende aanbevelingen te kunnen formuleren.

Hierover dient echter te worden opgemerkt dat heel recent twee systematic reviews van goede kwaliteit verschenen. De publicatiedatum (november en december 2018) viel helaas kort na de literatuurzoektocht en deze werden bijgevolg niet meegenomen in dit adaptatieproces. De eerste systematic review (Szilagyi, 2018) focust op de diagnostiek en behandeling alsook op de effecten van calciuminname op andere aandoeningen. Dit artikel komt op het vlak van diagnostiek overeen met de Duodecim richtlijn. Als behandeling wordt ook hier een lactose-arm dieet voorgesteld. Andere therapeutische opties, zoals lactasesupplementen, adaptatie van het colon en probiotica, dienen verder kwalitatief onderzocht te worden. Deze laatste categorie wordt wel als veelbelovend omschreven (31).
De volgende review (Fassio, 2018) richt zich voornamelijk op de verschillende behandelopties. Ook hier is de conclusie dat voor lactasesupplementen en colonadaptatie verdere studies noodzakelijk zijn. Er is een speciale focus op probiotica, die als een erg veelbelovend worden beschouwd (8).
Samengevat lijken deze twee artikels geen nieuwe informatie te bevatten waardoor de conclusie van deze masterproef bijgestuurd zou moeten worden.

Een laatste beperking van deze masterproef is het feit dat er nauwelijks relevante literatuur gevonden werd rond de klinische vraag naar differentieel diagnose van coeliakie. Dit was naar onze mening een interessante vraag, maar uitgebreide literatuurzoektochten leverden echter geen relevante informatie op. Hieruit kunnen we concluderen dat dit een topic is dat zeker verder onderzoek verdient.

6.3. Toekomstperspectieven

Zoals al eerder aangehaald was een belangrijke beperking tijdens dit adaptatieproces het relatief beperkte aanbod aan goed opgezette klinische studies, vooral op het gebied van de verschillende behandelmogelijkheden. Er zijn enkele veelbelovende ontwikkelingen, zoals bijvoorbeeld het gebruik van probiotica, maar deze zijn op heden nog niet sterk onderbouwd. Hierdoor is er onvoldoende wetenschappelijke evidentie om deze via richtlijnen aan te bevelen. Het is dus nodig dat er in de toekomst meer goed opgezette, dubbelblinde randomized controlled trials worden uitgevoerd, met onder andere een nauwkeurige selectie van patiënten, voldoende aantal deelnemers en met objectieve gestandaardiseerde meetmethoden.

7. Besluit

Deze masterproef handelde over het adapteren van de Duodecim richtlijn over lactose intolerantie naar de Belgische zorgcontext. Hiervoor werd een gestandaardiseerde methode gehanteerd, op basis van het Adapte Framework. Hierbij werden initieel klinische vragen opgesteld, waarna een systematische literatuurzoektocht volgde naar richtlijnen en andere evidentie als antwoord op deze vragen. Deze richtlijnen werden onder andere gewaardeerd aan de hand van het AGREE-instrument en het volledige proces werd uniform genoteerd in een matrix. Op basis hiervan werd besloten dat de Duodecim richtlijn geen adaptatie diende te ondergaan.

Het tweede luik omvatte een implementatiegedeelte waarbij een uniform voorschrift op stofnaam voor lactasesupplementen werd ontworpen, met als doel het optimaliseren van de behandeling en het kunnen voorschrijven van deze supplementen in de correcte dosering, onafhankelijk van welke suppelementen aangeboden worden in de apotheek. Dit werd gevolgd door een toetsing naar haalbaarheid bij deze eindgebruikers, met name huisartsen en apothekers. Deze eerste groep reageerde unaniem positief, de tweede groep zag naast de voordelen ook enkele mogelijke nadelen.

8. Referenties

1. Delvaux N, Van de Velde S, Philips H, Van Royen P, Vanschoenbeek J, Goossens M. Adaptatie Duodecim Richtlijnen - Handboek voor Haio's over de inhoudelijke en contextuele aanpassing van Duodecim Richtlijnen op EBMPracticeNet.be. Oktober 2017.

2. Swallow DM. Genetics of lactase persistence and lactose intolerance. Annu Rev Genet. 2003, 37: 197-219.

3. Vesa TH, Marteau P, Korpela R. Lactose Intolerance. Journal of the American College of Nutrition 2000, 19(2): 165-175.

4. Bayless TM, Brown E, Paige DM. Lactase Non-persistence and Lactose Intolerance. Curr Gastroenterol Rep 2017, 19(23).

5. Deng Y, Misselwitz B, Dai N, Fox M. Lactose Intolerance in Adults: Biological Mechanism and Dietary Management. Nutrients 2015, 7: 8020-8035.

6. Storhaug CL, Fosse SK, Fadnes LT. Country, regional, and global estimates for lactose malabsorption in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol 2017, 2(10).

7. Misselwitz B, Pohl D, Frühauf H, Fried M, Vavricka S, Fox M. United European Gastroenterology Journal 2013, 1(3): 151–159

8. Fassio F, Facioni MS, Guagnini F. Lactose Maldigestion, Malabsorption, and Intolerance: A Comprehensive Review with a Focus on Current Management and Future Perspectives. Nutrients 2018, 10(11).

9. Arola H, Diagnosis of hypolactasia and lactose malabsorption. Scand J Gastroenterol Suppl 1994, 202: 26-35.

10. Pohl D, Savarino E, Hersberger M, Behlis Z, Stutz B, Goetze O, Eckardstein A, Fried M, Tutuian R. Excellent agreement between genetic and hydrogen breath tests for lactase deficiency and the role of extended symptom assessment. British Journal of Nutrition 2010, 104: 900–907.

11. Collaboration TA. The ADAPTE process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. 2009.

12. The Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE). My AGREE PLUS online appaisal platform http://www.agreetrust.org/agree-ii/.

13: Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ, GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ 2008, 336: 924-926.

14. Heyman MB. Pediatrics. Lactose intolerance in infants, children, and adolescents. 2006 118(3):1279-86.

15. Wilt TJ, Shaukat A, Shamliyan T, Taylor BC, MacDonald R, Tacklind J, Rutks I, Schwarzenberg SJ, Kane RL, and Levitt M. Lactose Intolerance and Health. 2010 AHRQ Publication Agency for Healthcare Research and Quality.

16. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA, American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. Am J Gastroenterol 2013, 108(5): 656-76.

17. Internal Clinical Guidelines Team (UK). Coeliac Disease: Recognition, Assessment and Management. National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2015.

18. Chapman TP, Chen LY, Leaver L. Investigating young adults with chronic diarrhoea in primary care. BMJ 2015, 25(350).

19. Pironti A, Tadeu V, Pedroni A, Porcu A, Manca A, Massarelli G, Realdi G, Dore MP. Role of routine small intestinal biopsy in adult patient with irritable bowel syndrome-like symptoms. Minerva Med. 2010, 101(3):129-34.

20. Radlović N, Mladenović M, Leković Z, Ristić D, Pavlović M, Stojsić Z, Vuletić B, Radlović V, Nikolić D, Djurdjevid J, Gaji M. Lactose intolerance in infants with gluten-sensitive enteropathy: frequency and clinical characteristics. Srp Arh Celok Lek. 2009, 137(1-2):33-7.

21. Ghoshal UC, Ghoshal U, Misra A, Choudhuri G. Partially responsive celiac disease resulting from small intestinal bacterial overgrowth and lactose intolerance. BMC Gastroenterol. 2004, 22(4).

22. BCFI. Originele specialiteit of generische specialiteit: welke factoren spelen bij de keuze een rol? Folia Pharmacotherapeutica 2012.

23. Lactose-intolerance. Duodecim Medical Publications Ltd 2013.

24. Ojetti V, Gigante G, Gabrielli M et al. The effect of oral supplementation with Lactobacills euteri or tilactase in lactose intolerant patients: randomized trial. Eur Rev Med Pharmacol SCI 2010, 14(3):163-70.

25. Shaukat A, Levitt MD, Taylor BC, MacDonald R, Shamliyan TA, Kane RL, Wilt TJ. Systematic review: effective management strategies for lactose intolerance. Annals of Internal Medicine 2010, 152(12): 797-803.

26. Pakdaman MN, Udani JK, Molina JP, Shahani M et al. The effects of the DDS-1 strain of lactobacillus on symptomatic relief for lactose intolerance – a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover clinical trial. Nutr J. 2016, 15(1):56.

27. Savaiano DA, Ritter AJ, Klaenhammer TR et al. Improving lactose digestion and symptoms of lactose intolerance with a novel galacto-oligosaccharide (RP-G28): a randomized double-blind clinical trial. Nutr J. 2013, 12(160).

28. Szilagyi A, Shrier I, Heilpern D, et al. Differential impact of lactose/lactase phenotype on colonic microflora. Can J Gastroenterol 2010, 24: 373–379.

29. Hill ID, Dirks MH, Liptak GS, Colletti RB, Fasano A, Guandalini S, Hoffenberg EJ, Horvath K, Murray JA, Pivor M, Seidman EG. Guideline for the diagnosis and treatment of celiac disease in children: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2005 40(1):1-19.

30. NIH Consensus Development Conference on Celiac Disease. NIH Consens State Sci Statements. 2004, 21(1): 1-23.

31. Szilagyi A, Ishayek N. Lactose Intolerance, Dairy Avoidance, and Treatment Options. Nutrients 2018, 10(12).

32. www.enzymeessentials.com

33. Lin MY, Dipalma JA, Martini MC, Gross CJ, Harlander SK, Savaiano DA. Comparative effects of exogenous lactase (beta-galactosidase) preparations on in vivo lactose digestion. Dig. Dis. Sci. 1993, 38: 2022–2027.

9. Bijlagen

1. Goedkeuring ethische commissie

Your reference: Master's thesis study: Duodecim-thesis Lactose-intolerantie
Leuven, 19-12-2018

DEFINITIVE FAVOURABLE ADVICE

Dear Bert Aertgeerts
Dear Eline Peers, Sarah Clays

The Research Ethics Committee UZ/KU Leuven hereby grants favourable advice to the proposed study, as it was described in the protocol. The Commission is of the opinion that from an ethical standpoint there are no objections to the proposed study. The study was approved on 19-12-2018

De Commissie heeft geen opmerkingen op deze aanvraag. Wij vragen nog om te controleren of volgende elementen zeker opgenomen zijn in de informatiebrief:
• De informatiebrief moet de naam en contactgegevens van de promotor vermelden, zodat dee

Given that the study takes the form of a Master's thesis within the Group Biomedical Science, the application to the Research Ethics Committee UZ/KU Leuven was submitted to the Educational-Support Committee.

The Committee has no objection to the project on the basis of confidential treatment of the data and compliance with the Belgian legislation concerning privacy. The Research Ethics Committee UZ/KU Leuven wishes for the head researcher / promoter of the study to be aware of their responsibilities with regard to the privacy of personal / patient details, when in contact with living persons, patients, and / or contained within electronic medical records, including the correct implementation by employees and students.

This favorable advice concerns the submission of 09-12-2018 and is given for the duration of the Master's thesis of the student(s) concerned. Any amendment to the protocol will invalidate this favorable advice. In that case, you must submit an amendment for advice to the committee that previously approved your file.

The Committee confirms that they work in accordance with the ICH-GCP principles (International Conference on Harmonisation Guidelines on Good Clinical Practice), with the most recent verison of the Helsinki Declaration, and with applicable laws and regulations.

The Committee confirms that in case of a conflict of interest, the members concerned have not participated in decision regarding the study.

Kind regards,

Prof. dr. Minne Casteels
President / Chairperson
Research Ethics Committee UZ/KU Leuven

Prof. dr. Pascal Borry
President / Chairperson
Education-Support Committee for Medical Ethics KU Leuven

2. Goedgekeurd protocol

1. Background and rationale

Als thesisonderwerp kozen wij ervoor om de Duodecim richtlijn over lactose intolerantie te bekijken. De Duodecim richtlijnen zijn Finse richtlijnen die door de overheid worden aangekocht om in België te gebruiken. Via evidence based practice-net kunnen Vlaamse huisartsen op een vlotte manier betrouwbare informatie raadplegen vanuit het dossier. Zoals hierboven vermeld, gaat het om Finse richtlijnen. Deze zijn dus niet altijd toegepast op de Belgische zorgcontext. Tijdens het herwerken werd enerzijds bekeken of de stellingen in de richtlijn wel onderbouwd zijn met voldoende evidentie. Deze stap werd reeds doorlopen. In een tweede fase wordt er bekeken of deze richtlijnen wel toepasbaar zijn in de Belgische zorgcontext. We gaan de implementeerbaarheid na. Concreet hebben wij gekozen om van twee elementen de implementeerbaarheid na te gaan. Enerzijds wordt er gesproken over lactase supplementen. Er worden geen lactase supplementen vermeld op het bcfi, bij gevolg zijn de lactase supplementen ook niet beschikbaar in de software voorschrijfpaketten van de huisartsen. Ze bestaan echter wel. Daarom willen wij navragen welke lactase supplementen beschikbaar zijn in de Vlaamse apotheken. Met deze informatie willen we dan een geschikt voorschrift maken dat in het EMD kan geïntegreerd worden. Dit voorschrift willen we eerst toetsen aan een aantal expert opinies, meer bepaald die van apothekers en die van huisartsen in een LOK-groep.

2. Study objectives

Primaire doelen:
- Welke lactase-supplementen zijn geschikt en verkrijgbaar om door de Belgische huisarts voorgeschreven te worden?

Secundaire doelen:
- Welke lactase supplementen zijn beschikbaar in de Belgische apotheken?
- Wat moet er vermeld staan op een correct voorschrift voor lactase supplementen?
- Hoe integreert een Belgische huisarts een voorschrift voor lactase supplementen in het EMD?
- Wat is de kostprijs van lactase-supplementen voor de patiënt?
- Wat is de correcte posologie?

3. Research method

1. Contact opnemen met APB “algemene pharmaceutische bond” met de vraag welke lactase supplementen er in de Vlaamse apotheken worden aangeboden.
2. Met deze lijst een voorstel opmaken voor een generisch voorschrift voor lactase supplementen.
3. Dit voorschrift voorleggen aan de APB met de vraag of dit voorschrift voldoet aan de wettelijke voorwaarden en of de Vlaamse apothekers hiermee het lactase supplement kunnen meegeven dat ze op voorraad hebben.
4. Praktische test: langsgaan bij apotheken in de buurt met het voorschrift en vragen wat ze zouden meegeven.
5. Voorstelling voorschrift op LOK regio Wevelgem en LOK regio Brecht met volgende vragen:
a. Schrijven jullie lactase supplementen voor?
b. Zo ja, op welke manier?
c. Vinden jullie dit voorschrift toepasbaar? Suggesties voor veranderingen?
6. Opmaken finale versie voorschrift aan de hand van feedback op LOK

4. Inclusion and exclusion criteria

- Vertegenwoordiging alle Vlaamse apothekers: we richten ons tot de APB.

De toetsing van het ontworpen generisch voorschrift zal bestaan uit een bezoek aan de apotheken in de gemeente Gullegem (3 apotheken):
Apotheek Vanderstichele, Gullegem
Apotheek Desmet, Gullegem
Apotheek Multipharma, Gullegem

- Twee LOK groepen, uit accommoditeit nemen we de LOK groepen waar onze praktijkopleiders deel van uit maken.

5. Expected duration

Na het versturen van de e-mail zullen we een maand wachten op antwoord, de laboratoria die dan nog niet geantwoord hebben, vallen buiten het onderzoek.
Presentatie op de twee LOK groepen zal nadien zijn in het voorjaar, 1 dag.

6. Recruitment

De apotheken in de gemeente Gullegem zullen worden uitgenodigd tot deelname tot de studie via een e-mail waarin de doelstelling van het onderzoek wordt uitgelegd. Wanneer deze toezeggen, zal een moment gepland worden waarbij het interview/overlegmoment zal plaatsvinden.

Wat betreft de LOK-groepen, zal eerst een e-mail naar de respectievelijke verantwoordelijken van de LOK-groepen gestuurd worden, waarin de doelstelling van het onderzoek wordt uitgelegd. Daarnaast zal gevraagd worden of de verantwoordelijke bereid is om deze rondvraag/feedbacksessie in te plannen in de LOK-vergadering. Tijdens het desbetreffende LOK-moment zullen de studenten aan de aanwezige deelnemers de doelstelling van het onderzoek door middel van een brief (zie addendum) uitleggen, waarbij artsen zich kunnen onthouden van de feedbacksessie.

7. Data analysis

Het gaat hier om een observatie, geen kwantitatieve studie. Er zullen slechts 2 laboratoria geïncludeerd worden. CMA is wel een grote speler en zal dus voor het grootste deel van de Vlaamse huisartsen wel beschikbaar zijn.
Ook voor het eerste luik, het voorschrift voor lactase-supplementen, geldt dat dit een kwalitatief en geen kwantitatief onderzoek is.

8. Data storage and management

Voor de LOK groepen zal de feedback geanonimiseerd genoteerd worden in een document waar geen namen vermeld worden. De namen van de deelnemende artsen in de LOK groep zullen ook niet genoteerd worden. De feedback op het voorschrift, gegeven door de apotheken, zal anoniem verwerkt worden. Er worden geen patiëntengegevens verwerkt.

9. Assessment of risks and safety

Gegevens waar deelnemers terecht kunnen met vragen worden vermeld in de e-mail. Aangezien er niet met patiënten gewerkt wordt, zijn hier geen risico's of adverse events te verwachten.

Om op de LOK groepen te vermijden dat de deelnemende artsen blijven zitten met vragen over de lactase supplementen en lactose ademtest, zullen we eerst een korte uiteenzetting geven over de plaats van deze test en behandeling en nadien ruimte laten voor vragen.

3. Brief gericht aan de Algemene Pharmaceutische Bond (APB)

Geachte

Als 9e jaars huisartsen in opleiding werken wij momenteel aan een herwerking van de Duodecim-richtlijn over lactose-intolerantie.

In deze Duodecim-richtlijn wordt behandeling door middel van lactase-supplementen besproken. Deze supplementen zijn echter niet opgenomen door het BCFI, en bijgevolg niet beschikbaar in de software-voorschrijfpakketten van huisartsen. Deze zijn echter wel beschikbaar in apotheken. Daarom willen wij navragen welke supplementen aangeboden worden door de Vlaamse apotheken. Met deze informatie willen wij een geschikt voorschrift maken dat in het Elektronisch Medisch Dossier kan geïntegreerd worden, om het voorschrijven door huisartsen vlotter te laten verlopen.

Daarom zouden wij het op prijs stellen als u zou willen meewerken aan ons onderzoek.

Concreet vroegen wij ons af of het mogelijk is om ons een overzicht te bezorgen van de verschillende lactase-supplementen die in de Vlaamse apotheken beschikbaar zijn.
Daarnaast zou het ook nuttig zijn om te weten:
- Welke van deze preparaten het meest frequent worden verkocht;
- Wat de kostprijs van de verschillende preparaten is.

Alvast hartelijk dank voor uw medewerking.

Met vriendelijke groeten,

Sarah Clays en Eline Peers, huisartsen in opleiding.

Promotor: Prof. Dr. Bert Aertgeerts

4. Brief gericht aan de apotheken

Geachte collega

Als 9e jaars huisartsen in opleiding werken wij momenteel aan een herwerking van de Duodecim-richtlijn over lactose-intolerantie.

In deze richtlijn wordt behandeling door middel van lactase-supplementen besproken. Deze supplementen zijn echter niet opgenomen door het BCFI, en bijgevolg niet beschikbaar in de software-voorschrijfpakketten van huisartsen. Deze zijn echter wel beschikbaar in apotheken, en daarom hebben wij een generisch voorschrift gemaakt, dat in het Elektronisch Medisch Dossier kan geïntegreerd worden, om zo het voorschrijven te optimaliseren.

Nu zouden wij dit voorschrift willen toetsen in de praktijk. Concreet zouden wij met dit voorschrift graag in uw apotheek langskomen, om de haalbaarheid te testen en om te weten te komen welke supplementen u vervolgens kan afleveren.

Wij zouden het erg op prijs stellen als u zou willen meewerken aan ons onderzoek.

Alvast hartelijk dank voor uw medewerking.

Met vriendelijke groeten,

Sarah Clays en Eline Peers, huisartsen in opleiding

Promotor: Prof dr. Bert Aertgeerts

5. Informatiebrief gericht aan de deelnemers van de LOK-groep

Geachte collega

Wij maken een herwerking van de klinische praktijkrichtlijn over lactose intolerantie.
In dit kader bestuderen we momenteel de implementeerbaarheid van lactase supplementen en van de lactose ademtest in de huisartsenpraktijk.

Uw antwoorden zullen anoniem genoteerd worden in een reflectieverslag.

Aan de hand van uw antwoorden en deze van uw collega's zullen het voorschrift voor lactase supplementen en het stappenplan voor de lactose ademtest verder geoptimaliseerd worden naar een finale versie.

Als u dit wenst, kunnen wij u een afgewerkte versie van deze flowchart en/of het voorschrift bezorgen na het afwerken van onze thesis. U mag hiervoor mailen naar onderstaand mailadres.

Uw deelname is geheel vrijblijvend, als u niet wenst deel te nemen, kan u dit laten weten, uw antwoorden zullen niet in het reflectieverslag genoteerd worden.

Alvast hartelijk dank voor uw medewerking.

Met vriendelijke groeten,

Sarah Clays en Eline Peers

Promotor: Prof dr Bert Aertgeerts