Lactose-Intolerantie

Adaptatie van een Duodecim richtlijn

Eline Peers KUL

Promotor: Prof Dr Bert Aertgeerts KUL ACHG

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.

Abstract

Inleiding – Deze scriptie kadert in de aanpassing van de Duodecim richtlijn lactose-intolerantie aan de Belgische zorgcontext. Volgende onderzoeksvragen werden gesteld: “Wat is de behandeling van lactose-intolerantie bij kinderen?” en “Welke tests moeten uitgevoerd worden bij het vermoeden van lactose-intolerantie?”

Methode – Hiervoor werd de gestandaardiseerde methode beschreven in het handboek van de EBMPracticenet commissie gebruikt. Er werd een literatuuronderzoek uitgevoerd, de literatuur werd geanalyseerd. De aanbevelingen werden vergeleken en waar nodig werd een adaptatie voorgesteld. Nadien werd er een flowchart ontwikkeld voor de lactose-ademtest welke aan huisartsen werd voorgelegd.

Resultaten – Er werden twee bronrichtlijnen gevonden, de ene was bruikbaar maar bevatte geen concrete adviezen, de andere bevatte concrete adviezen, maar geen duidelijke methodesectie. Op basis hiervan en van een meer recent verschenen richtlijn, werden de aanbevelingen uit de Duodecim overgenomen. Er werd ook een toevoeging van de lactose-ademtest voorgesteld. De groep huisartsen vond de lactose-ademtest een nuttige aanvulling, maar leek geen nood te hebben aan een concrete flowchart.

Besluit – Om de diagnose lactose-intolerantie te stellen kan men gebruik maken van de genetische test of van de lactose-ademtest. Men beveelt niet meer aan om de lactose-tolerantie test te gebruiken. Qua behandeling van lactose-intolerantie bij kinderen kan het verminderen van lactose in de voeding effectief zijn. Hiervoor wordt eerst alle lactose uit de voeding gemeden gedurende twee à drie weken om nadien terug lactose te introduceren en te verhogen naargelang de hoeveelheid die wordt verdragen. Daarnaast zijn lactase supplementen mogelijks ook effectief.

Discussie – Er bleek weinig evidentie beschikbaar over lactose-intolerantie, een meer recente richtlijn werd ook pas ontdekt in een later stadium. Enerzijds is het dus interessant om de huidige bevindingen nog te toetsen aan de nieuwe richtlijn en anderzijds moet de kennis over lactose-intolerantie nog groeien. Om de nood hieraan te evalueren zou een onderzoek naar de prevalentie in België op zijn plaats zijn.

Inhoudsopgave

Abstract **3**

Inhoudstafel **4**

Inleiding 5

Methode **5**

Resultaten **6**

Screeningsfase 6

Stap 1: Definieer de scope van de aanbevelingen die gescreend/ geadapteerd worden en specifieer de PIPOH-elementen 6

Stap 2: Zoek naar relevante richtlijnen 6

Stap 3: screen de gevonden richtlijnen 6

Stap 4: waardeer geselecteerde richtlijnen 7

Stap 5: selectie van Duodecim aanbevelingen voor verdere aanpassing 8

Stap 6: nazicht door de leescommissie 9

Adaptatiefase 9

Stap 7: Eerste versie opmaken 9

Implementatiefase/ Stap 8: Peer Review 12

Besluit **13**

Discussie **14**

Referenties **15**

Bijlagen ..... **i**

Bijlage A - flowchart lactose ademtest i

Bijlage B - reflecties over lactose-ademtest LOK groepen iii

Bijlage C - AGREE II instrumenten afzonderlijk en overzicht iv

Bijlage D - exacte opsomming van de aanbevelingen per richtlijn xvi

Bijlage E – Goedkeuring en protocol ethische commissie xix

Inleiding

Evidence based medicine is niet meer weg te denken uit het huidige zorglandschap. Via EBMPracticenet wordt toegang voorzien tot een internationale databank met EBM guidelines. Dit zijn richtlijnen die door de Finse artsenvereniging Duodecim ontwikkeld werden, ook wel de Duodecim richtlijnen genoemd. Sinds 2012 worden deze stapsgewijs aangepast aan de Belgische zorgcontext, in deze aanpassingsfase kadert deze masterthesis. [(1)]

Primaire lactasedeficiëntie, de meest frequente oorzaak van lactose-intolerantie, komt wereldwijd bij 75% van de bevolking voor. Exacte cijfers over lactose-intolerantie in België zelf zijn niet beschikbaar. Deze bevinding doet echter wel vermoeden dat lactose-intolerantie een veelvoorkomend fenomeen is, wat het dan weer relevant maakt voor de huisarts. [(2)]

Concreet werden in deze scriptie de aanbevelingen over het stellen van de diagnose lactose-intolerantie en de behandeling bij kinderen bekeken.

WAT IS GEKEND?

De huidige Duodecim richtlijn lactose-intolerantie.

WAT IS NIEUW?

De lactose-ademtest werd toegevoegd aan de richtlijn, de overige aanbevelingen werden bevestigd.

IN DE PRAKTIJK.

Er werd een flowchart bijgevoegd om de lactose-ademtest toe te passen in de praktijk.

Methode

Het aanpassen van de Duodecim richtlijnen aan de Belgische zorgcontext, gebeurt op een gestandaardiseerde manier. De commissie van EBMPracticeNet stelt hiervoor een handboek ter beschikking en organiseert ook begeleidingsmomenten waarin het proces telkens geëvalueerd wordt. [(1)] De standaardisatie gebeurt aan de hand van een matrix die systematisch doorlopen wordt en telkens voor de begeleidingsmomenten doorgegeven wordt ter evaluatie. Een meer uitgebreide toelichting bij de methode kan dan ook in dit handboek geraadpleegd worden. [(1)] De doorlopen stappen worden met korte uitleg over de methode weergegeven in de resultatensectie.

Resultaten

1. De screeningsfase

Stap 1: Definieer de scope van de aanbevelingen die gescreend/ geadapteerd worden en specifieer de PIPOH-elementen

Voor de adaptatie van de richtlijn lactose-intolerantie werd gekozen voor de scope "behandeling" met onderverdeling "behandeling bij volwassenen" en "behandeling bij kinderen". Ook de scope "diagnose" werd meegenomen, gespecifieerd naar "diagnostische tests" en "aanvullende diagnostiek naar coeliakie". In deze tekst zal voortgegaan worden op de "behandeling bij kinderen" en de "diagnostische tests". De twee anderen worden beschreven in de scriptie van dr Sarah Clays. Na het bepalen van de scope werden deze vertaald naar een PIPOH-element.

a. Wat is de behandeling van lactose-intolerantie bij kinderen?

P: Kinderen tot 18 jaar met lactose-intolerantie
I: alle bestaande behandelingen
P: huisartsen
O: vermindering van de subjectieve klachten
H: Belgische huisartsenpraktijk

b. Welke test moet worden uitgevoerd bij patiënten met vermoeden van lactose-intolerantie?

P: patiënten met langdurige winderigheid, meteorisme, buikpijn en/of diarree
I: diagnostische tests voor lactose-intolerantie (o.a. lactose ademtest, genetische testing, 5u galactilose urinetest, symptoomdiagnose, lactose tolerantietest, eliminatiedieet met re-introductie, biopsiename)
P: huisartsen
O: diagnose lactose-intolerantie (sensitiviteit, specificiteit, gebruiksgemak, haalbaarheid van uitvoering)
H: case-finding in de Belgische huisartsenpraktijk

Stap 2: Zoek naar relevante richtlijnen

Bij de zoektocht naar relevante richtlijnen werd eerst gezocht op de Mesh term "Lactose Intolerance". Op de G-I-N database leverde dit slechts twee resultaten op. Daarom werd er als enige inclusiecriterium weerhouden dat de richtlijn over lactose-intolerantie handelde.

Daarnaast werden ook "guideline.gov", "evidence.nhs.uk", "Trip Database", "KCE", HGR-CSS", "Guideline central", "Farmaka", "Riziv website", "Bcfi" en de website van de FOD volksgezondheid geraadpleegd.

Twee richtlijnen werden weerhouden. [3,4] Eén uit 2006 verschenen in Pediatrics en één ontwikkeld door de AHQR, gepubliceerd in 2010.

Stap 3: Screen de gevonden richtlijnen

Aanvankelijk werd de vraag gesteld of het zinvol was om lactosevrije medicatie voor te schrijven bij lactose-intolerantie. Na het screenen van de richtlijnen, werd deze vraag vervangen door deze beschreven in stap één - "Wat is de behandeling van lactose-intolerantie bij kinderen?"- omdat er in de weerhouden richtlijnen geen informatie kon gevonden worden over lactosevrije medicatie.

Stap 4: waardeer geselecteerde richtlijnen

Stap 4.1: Evalueer richtlijnen met AGREE II

De volledig ingevulde AGREE II instrumenten met argumentatie werden bijgevoegd alsook een overzicht van de scores met de consensusscore (bijlage C). De consensus score werd bekomen in onderling overleg.

4.1.1 Lactose intolerance in infants, children and adolescents, Heyman

Deze richtlijn werd bruikbaar bevonden mits aanpassingen. De aanbevelingen bleken zeer praktisch geschreven, maar met voorzichtigheid te hanteren gezien de methodologie van deze richtlijn niet transparant weergegeven wordt.

4.1.2 Lactose Intolerance and Health, AHRQ

Deze richtlijn werd bruikbaar bevonden mits aanpassingen. De methodologie van de richtlijn werd uitvoerig beschreven, maar er werden geen duidelijke aanbevelingen geformuleerd.

Stap 4.2: Inventariseer inhoud van de aanbevelingen

In geen van de gebruikte richtlijnen werd een niveau van evidentie of Grade of recommendation vermeld. Een exacte opsomming van de aanbevelingen per richtlijn werd toegevoegd (bijlage D). Hieronder volgt een korte samenvatting van de aanbevelingen per richtlijn.

4.2.1 Duodecim richtlijn lactose-intolerantie

Qua testen wordt vermeld dat de lactose tolerantie test niet meer gebruikt wordt. De genetische test wordt aanbevolen.

Als behandeling wordt aanbevolen om de hoeveelheid lactose in de voeding te verminderen. Hiervoor wordt eerst alle lactose uit de voeding gebannen om nadien de inname terug te verhogen op geleide van de tolerantie. Zure melkproducten en oude kazen worden wel verdragen. Sommige personen met verminderde lactase capaciteit voelen zich beter als ze ook lactose-arme producten (<1% lactose) vermijden. Lactasesupplementen zouden effectief kunnen zijn, producten die lactase bevatten worden niet aanbevolen bij kinderen.

4.2.2 Lactose intolerance in infants, children and adolescents, Heyman

In deze richtlijn wordt qua diagnostische tests aanbevolen om te beginnen met een goede anamnese. Bij vermoeden van lactose-intolerantie stelt men voor om een lactosevrij dieet te proberen. Bij subtielere symptomen, beveelt men de lactose-ademtest aan. De lactose-tolerantie test wordt niet meer aanbevolen. Er wordt ook aangegeven dat meer gespecialiseerde testen beschikbaar zijn bij de pediater.

Bij vermoeden van een onderliggende oorzaak, wordt aanbevolen te testen voor onderliggende darmpathologieën. Hiervoor raadt men aan om een stoelgangscultuur en serologische testing voor coeliakie of immunodeficiëntie uit te voeren. Een intestinale biopsie kan nodig zijn om een onderliggend probleem van de darmmucosa op te sporen. Bij zuigelingen suggereert men om de stoelgangs-pH te meten aangezien deze daalt bij koolhydraatmalabsorptie.

Qua behandeling raadt men aan om melkproducten te vermijden. Lactosevrije producten worden niet aanbevolen tenzij voor sterk ondervoede kinderen. Eén à twee glazen melk worden door veel kinderen verdragen hoewel meer lactose wel symptomen veroorzaakt. Melkchocolade en yoghurt worden vaak verdragen, gerijpte

kazen geven geen klachten. Lactose bij de vaste voeding wordt beter verdragen omdat dit de maaglediging vertraagt. Ook lactasesupplementen en lactosevrije producten worden aanbevolen. Daarnaast wordt aanbevolen dat kinderen die borstvoeding krijgen, te allen tijde verder borstvoeding krijgen.

4.2.3 Lactose Intolerance and Health, AHRQ

In deze richtlijn wordt niets vermeld over het stellen van de diagnose.

Voor de behandeling wordt aanbevolen om lactasesupplementen te gebruiken bij kleine hoeveelheden lactose, bij grote hoeveelheden hebben ze geen effect. Er wordt aanbevolen om de dosis lactose te verminderen tot 12g. Verder bevelen ze het gebruik van rifaximine aan. Het geleidelijk aan verhogen van lactose zou geen effect hebben. Men suggereert dat lactose-arme melkproducten mogelijks verbetering van de klachten geven. Probiotica of yoghurt worden niet aanbevolen.

Stap 4.3: waardeer aanbevelingen op samenhang

4.3.1 Lactose intolerance in infants, children and adolescents, Heyman

Hier was geen zoekstrategie beschikbaar, een consistentie met de klinische vraag kon dus niet beoordeeld worden. Bij een aantal aanbevelingen werd geen evidentie vermeld om deze te staven.

Algemeen kunnen we stellen dat er weinig samenhang gevonden werd tussen de aanbevelingen en de vermelde evidentie.

4.3.2 Lactose Intolerance and Health, AHRQ

Bij deze richtlijn werd besloten dat de zoekstrategie over het algemeen consistent was met de klinische vraag, enkel voor rifaximine werd er afgeweken. Er werd een goede consistentie tussen de evidentie en de aanbevelingen gevonden. De aanbevelingen volgen de evidentie, als enige opmerking werd weerhouden dat er niet echt aanbevelingen geformuleerd werden, eerder samenvattingen van de evidentie.

Stap 4.4: Waardeer aanbeveling op courantheid

In deze stap werden nog 14 recentere studies weerhouden om mee te nemen in het adaptatieproces. [5 – 18]

Stap 4.5: Waardeer aanbeveling op toepasbaarheid

4.5.1 Lactose intolerance in infants, children and adolescents, Heyman

Deze aanbevelingen werden allemaal toepasbaar bevonden.

4.5.2 Lactose Intolerance and Health, AHRQ

Over het algemeen zijn de aanbevelingen toepasbaar mits enkele opmerkingen. Rifaximin bleek een zeer duur product en dus niet wijd inzetbaar. Het vermeldde RP-G28 bevond zich nog in de testfase en was dus nog niet beschikbaar op de Belgische markt.

Stap 5: selectie van Duodecim aanbevelingen voor verdere aanpassing

Voor de klinische vraag over de behandeling van lactose-intolerantie bij kinderen, konden de aanbevelingen uit de Duodecim richtlijn geadopteerd worden.

Voor de diagnose werden extra stappen doorlopen.

In de Duodecim richtlijn spreekt men over een genetische test. Deze werd niet vermeld in de gebruikte richtlijnen. Aanvankelijk kon deze aanbeveling dus niet zomaar geadopteerd worden. Bij een nieuwe zoektocht volgens het watervalprincipe naar relevante evidentie, bleken na het uitvoeren van de oorspronkelijke literatuursearch, twee nieuwe richtlijnen verschenen te zijn. [19, 20] In beide richtlijnen werd de genetische test eveneens vermeld als relevant onderzoek, waardoor deze nu wel kon geadopteerd worden.

Daarnaast werd in beide bronrichtlijnen gesproken over de lactose-ademtest, hoewel deze niet werd vermeld in de Duodecim richtlijn. Aangezien de besproken bronrichtlijnen van minder goede kwaliteit zijn, werd aanvankelijk besloten dat de richtlijn hiervoor niet diende geadapteerd te worden. Echter in de hierboven vermelde recentere richtlijnen wordt dit onderzoek eveneens vooropgesteld. Hier kan dus wel een adaptatie voorgesteld worden onder de sectie diagnose:

Lactose hydrogen breath testing is currently considered to be the most cost-effective, noninvasive, and reliable measure of lactose malabsorption. The breath test usually involves consumption of 25 g or 50 g of lactose, followed by measurement of breath hydrogen and methane over the following 3–4 hours. Although diagnostic guidelines vary, an increase in breath hydrogen by 20 ppm (parts per million) above baseline or in methane by 10 ppm above baseline suggests lactose malabsorption. [19]

Stap 6: nazicht door de leescommissie

De inhoud van de matrix werd bekeken door een leescommissie aangesteld door EBMPracticenet, in dit geval door Prof Dr Paul Van Royen.

2. Adaptatiefase

Stap 7: Eerste versie opmaken

Er werd vertrokken vanuit de Duodecim richtlijn. De aanbevelingen geformuleerd in het proces die overeenkwamen met deze van de Duodecim konden ongewijzigd blijven. Bij belangrijke, klinisch relevante, verschillen, werd de tekst herschreven in de oorspronkelijke stijl.

Per aanbeveling werd ook een GRADE toegekend.

		Voordelen vs nadelen en risico's	Methodologische kwaliteit van de studies	Implicaties
1A	Sterke aanbeveling Hoog niveau van bewijskracht	Voordelen overtreffen duidelijk de nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigend bewijs 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 sterk bewijs vanuit observationele studies	
1C	Sterke aanbeveling		Observationele studies of case studies	Sterke aanbeveling maar dit kan

	Laag of zeer laag niveau van bewijskracht			veranderen als er nieuwer bewijs beschikbaar komt *"Wij bevelen aan" of "Wij raden af"*
2A	Zwakke aanbeveling Hoog niveau van bewijskracht	Evenwicht tussen voor- en nadelen of risico's	RCT's zonder beperkingen of sterk overtuigend bewijs 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 sterk bewijs 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"*

Het merendeel van de aanbevelingen werd geadopteerd. Slechts één aanbeveling werd toegevoegd bij de diagnose, deze werd vetgedrukt weergegeven.

Welke test moet worden uitgevoerd bij patiënten met vermoeden van lactose-intolerantie?	
Aanbeveling	*Grade*
We raden af om de lactose tolerantie test te gebruiken.	1C
Toelichting: Vroeger werd de diagnose gebaseerd op de lactose tolerantietest, die slechts een lichte stijging van de glucoseconcentratie in het bloed aantoonde, en de typische symptomen. De test is echter arbeidsintensief en de nauwkeurigheid ervan is laag in vergelijking met de gentest. *Basis voor de aanbeveling:* Deze aanbeveling uit de Duodecim richtlijn wordt gesteund door één van de bronrichtlijnen. [3] Deze vermeldt echter geen methode sectie waardoor de studies die dit staven niet konden geïdentificeerd worden.	
We suggereren om een genetische test voor het C/C genotype 13910 uit te voeren.	2B

Toelichting:
Een gentest, die op een bloedstaal kan worden uitgevoerd, geeft informatie over de lactaseactiviteit van een volwassene.
C/C-genotype 13910 = genotype dat geassocieerd is met hypolactasie, d.w.z. lage lactaseactiviteit.
Lactaseactiviteit vermindert geleidelijk vanaf de leeftijd van 5 tot 12 jaar. Daarom is de gentest bij kinderen die jonger zijn dan 12 jaar slechts indicatief.
Genotypes C/T13910 en T/T13910 sluiten primaire hypolactasie zonder uitzondering uit bij alle leeftijdsgroepen. Naast deze zijn er andere, zeldzame varianten die kunnen bijdragen aan het ontwikkelen van lactose-intolerantie.

Basis voor de aanbeveling:
Voor deze aanbeveling uit de Duodecim richtlijn werd geen evidentie gevonden in de gebruikte bronrichtlijnen. Na een nieuwe search naar ondersteunende evidentie werd een recentere richtlijn weerhouden. [19] Deze richtlijn ondersteunt de aanbeveling uit de Duodecim richtlijn. Hier wordt deze gebaseerd op een handboek van dezelfde organisatie, er worden geen studies vermeld om dit te staven.

We bevelen aan om de lactose-ademtest te gebruiken.	1A

Toelichting:
De lactose-ademtest wordt momenteel als de meest kosteneffectieve, niet invasieve en betrouwbare meting van lactose malabsorptie beschouwd. De ademtest omvat gewoonlijk de consumptie van 25 of 50g lactose, gevolgd door een meting van waterstof en methaan in de adem gedurende 3 – 4u. Hoewel er variatie is in diagnostische richtlijnen, is een stijging van 20 ppm waterstof of 10 ppm methaan boven de grenswaarde suggestief voor lactose malabsorptie. [19]

Basis voor de aanbeveling:
Deze aanbeveling kwam oorspronkelijk niet voor in de Duodecim richtlijn. De gebruikte bronrichtlijn vermeldt deze wel. [3] De belangrijkste beschikbare evidentie betreft een gerandomiseerde dubbel-blind crossover studie uit de NEJM. [12, 13] Verder wordt deze aanbeveling ook ondersteund door de vermelde richtlijn van de WGO. [19]

Wat is de behandeling van lactose-intolerantie bij kinderen?	
Aanbeveling	*Grade*
Verminder de hoeveelheid lactose in de voeding.	1A

Toelichting:
Bij de meeste patiënten lokt één glas melk bij de maaltijd geen symptomen uit. Hier mag lactose aanwezig blijven in de voeding in tegenstelling tot coeliakie waarbij een absoluut glutenvrij dieet noodzakelijk is.
25g lactose voor een kind, komt overeen met 50g lactose voor een volwassene.

Basis voor de aanbeveling:
Deze aanbeveling werd overgenomen uit de Duodecim richtlijn. Ze wordt ondersteund door de twee geraadpleegde bronrichtlijnen. [3,4]
Daarnaast wordt deze ondersteund door een goed opgezette studie specifiek bij kinderen, een kwalitatieve systematic review en een recentere richtlijn. [7, 14, 19]

We bevelen aan dat de patiënt alle melkproducten gedurende 2-3 weken vermijdt. Nadien kan de inname terug verhoogd worden naargelang het wordt verdragen.	1B
Toelichting: De patiënt kan zure melkproducten proberen omdat ze relatief kleine hoeveelheden lactose bevatten. Oude kazen bevatten geen lactose. Lactose-arme producten bevatten minder dan 1% lactose (gewone melkproducten bevatten ongeveer 4,8%). Sommige personen met hypolactasie voelen zich beter als ze ook geen lactose-arme producten innemen, d.w.z. ook zulke melk en room uit hun dieet bannen. *Basis voor de aanbeveling:* Geadopteerd vanuit de Duodecim richtlijn. Dit wordt onderbouwd door een systematische review. [7] Enige reserve is aangewezen omdat hier enkel over een eliminatie gesproken wordt en niet over een bepaalde periode. Anderzijds is de risico-baten balans in evenwicht en is de aanbeveling toepasbaar in de Belgische zorgcontext.	
Lactase-supplementen zijn mogelijks effectief.	2B
Toelichting: Producten die lactase bevatten zijn geschikt voor volwassenen voor de tijdelijke behandeling van symptomen, maar we suggereren om ze niet te gebruiken voor kinderen om hun gebrek aan lactase te compenseren. *Basis voor de aanbeveling:* Geadopteerd vanuit de Duodecim richtlijn. Deze aanbeveling wordt ook gesteund door de onderzochte bronrichtlijnen. Zij vermelden geen graad van evidentie. Drie studies en de meer recente richtlijn van de WGO ondersteunen dit. De eerst vermelde studie betreft een studie specifiek bij kinderen. Hierin beschrijft men een significant effect van lactase supplementen, ook bij kinderen. Gezien het slechts één studie betreft, werd gekozen om de aanbeveling niet sterker te formuleren, doch wel de oorspronkelijke zekere formulering wat af te zwakken. Onder de andere studies bij volwassenen bevond zich ook een cross over dubbel geblindeerde studie met placebo controle. [15 – 18]	

Stap 8: Peer review/ implementatiefase

In deze stap werd het toepassen van de lactose-ademtest voorgelegd aan de eindgebruikers, namelijk huisartsen. Om de aanbeveling vlot te kunnen implementeren, werd deze verwerkt in een flowchart.

Aanvankelijk werden twee laboratoria klinische biologie gecontacteerd - CMA en Medisch Labo Bruyland - met volgende vragen:

- Biedt uw labo de lactose-ademtest aan aan huisartsen?
- Zo ja, hoe verloopt de procedure?
    - Hoe kan een huisarts deze test bestellen?
    - Zitten er instructieformulieren in het pakket voor de patiënt?
    - Wat doet de patiënt met de test na het uitvoeren?
    - Hoe komen de resultaten bij de huisarts? En na welke termijn?
    - Welke kosten zijn hieraan verbonden?
    - Zijn er speciale voorwaarden voor het bewaren van de test?

Beide laboratoria bieden de lactose-ademtest aan. Labo Bruyland heeft deze zelf ter beschikking, CMA biedt deze aan na bestelling op de website van het UZ Leuven - https://www.uzleuven.be/laboratoriumgeneeskunde/bestelformulier-ademtesten.

De gebruikte kit bevat instructieformulieren. De test kan meegegeven worden met de ophaaldienst van het betreffende labo of kan rechtstreeks naar UZ Leuven teruggestuurd worden met een bijgevoegd etiket. De resultaten worden via UZ Leuven rechtstreeks aan de huisarts bezorgd elektronisch en zo gewenst op papier na gemiddeld 1 – 2 weken. Bij labo Bruyland kost de test €16, bij CMA wordt dit rechtstreeks met de mutualiteit verrekend. De test kan op kamertemperatuur bewaard worden.

Op basis van hun antwoorden en het aanvraagformulier van UZ Leuven werd een flowchart ontwikkeld (bijlage A). Deze flowchart werd voorgesteld op twee LOK groepen: 15/01/2019 te Brasschaat en 07/03/2019 te Kortrijk. Er werd open gevraagd naar de mening van de aanwezige artsen:

- Voeren jullie soms een lactose ademtest uit?
- Zo ja, op welke manier?
- Vinden jullie deze flowchart toepasbaar om een lactose-ademtest in de Vlaamse huisartsenpraktijk te gebruiken? Suggesties voor verbeteringen?

De bevindingen werden na de vergadering in een reflectiedocument neergeschreven (bijlage B).

Er was slechts één arts per groep die de test al gebruikt had. Op de LOK groep in Kortrijk was men overwegend positief en zag men de mogelijkheid om deze test uit te voeren als een meerwaarde voor de huisarts. Een bedenking was wel of de patiënt deze test wel correct zou kunnen uitvoeren. Op de LOK groep in Brasschaat vonden sommigen de flowchart overbodig, anderen vonden dit wel een nuttige geheugensteun. Er kwamen ook de suggesties om bij meer vage gevallen ofwel ook een eliminatiedieet uit te voeren ofwel net een provocatietest uit te voeren.

Besluit

In deze scriptie werd nagegaan of de Duodecim richtlijn “Lactose-intolerantie” aangepast moest worden aan de Belgische zorgcontext. Meer bepaald werd dit bekeken voor de vragen “Wat is de behandeling van lactose-intolerantie bij kinderen?” en “Welke tests moeten uitgevoerd worden bij het vermoeden van lactose-intolerantie?”.

Er werd besloten dat alle informatie, op één aanbeveling na, uit de bronrichtlijn kon geadopteerd worden. Voor de diagnostische tests werd besloten dat de lactose-ademtest in België ook zijn plaats heeft en toegevoegd kon worden aan de richtlijn. De lactose-ademtest wordt momenteel als de meest kosteneffectieve, niet invasieve en betrouwbare meting van lactose malabsorptie beschouwd.

Om de diagnose lactose-intolerantie te stellen, kan men dus gebruik maken van de genetische test of van de lactose-ademtest. Men beveelt niet meer aan om de lactose-tolerantie test te gebruiken.

Qua behandeling van lactose-intolerantie bij kinderen kan gesteld worden dat het verminderen van lactose in de voeding een effectieve strategie is. Om dit te bewerkstelligen, wordt eerst alle lactose uit de voeding gemeden gedurende twee à drie weken om nadien terug lactose te introduceren en te verhogen naargelang de hoeveelheid die wordt verdragen. Daarnaast zijn lactase-supplementen mogelijks ook effectief.

Discussie

Deze scriptie werd uitgevoerd volgens de gestandaardiseerde methode die uitgewerkt werd door de commissie van EBMPracticenet. Dit is een gevalideerd instrument, wat de bevindingen in dit werk kracht bij zet. Laboratoria bieden de lactose-ademtest aan. Het ontbreken van deze test in de Duodecim richtlijn wekte mede de interesse om deze richtlijn onder de loep te nemen. Zoals verwacht komt deze test wel voor in de beschikbare literatuur en vormt het toevoegen van de lactose-ademtest dus een aanvulling op de huidige richtlijn.

Een opmerkelijk feit is de beperkte evidentie die beschikbaar bleek in verband met dit onderwerp. Anderzijds is dit minder opvallend als we het in het licht van de epidemiologie bekijken. Lactose-intolerantie is zo frequent dat we ons de vraag mogen stellen of het hier eigenlijk wel over een ziekte gaat. [2]

In een latere fase van het onderzoek, werd een nieuwe search uitgevoerd waarbij bleek dat er kort na de eerste search twee meer recente richtlijnen over lactose-intolerantie verschenen. [19,20] Bij het uitwerken werd dus gewerkt met twee oudere richtlijnen. Het kan interessant zijn om de bevindingen ook aan de meer recente richtlijnen te toetsen. Er is weinig evidentie beschikbaar, de huidige bevindingen werden weergegeven, maar toekomstig onderzoek zou deze bevindingen zeker nog kunnen wijzigen: Zo werd hier gesproken over de behandeling bij kinderen. De gehanteerde bronrichtlijn handelde over kinderen, maar door de schaarse evidentie lijkt er vaak geen onderscheid gemaakt te worden in de aanbevelingen tussen kinderen en volwassenen.

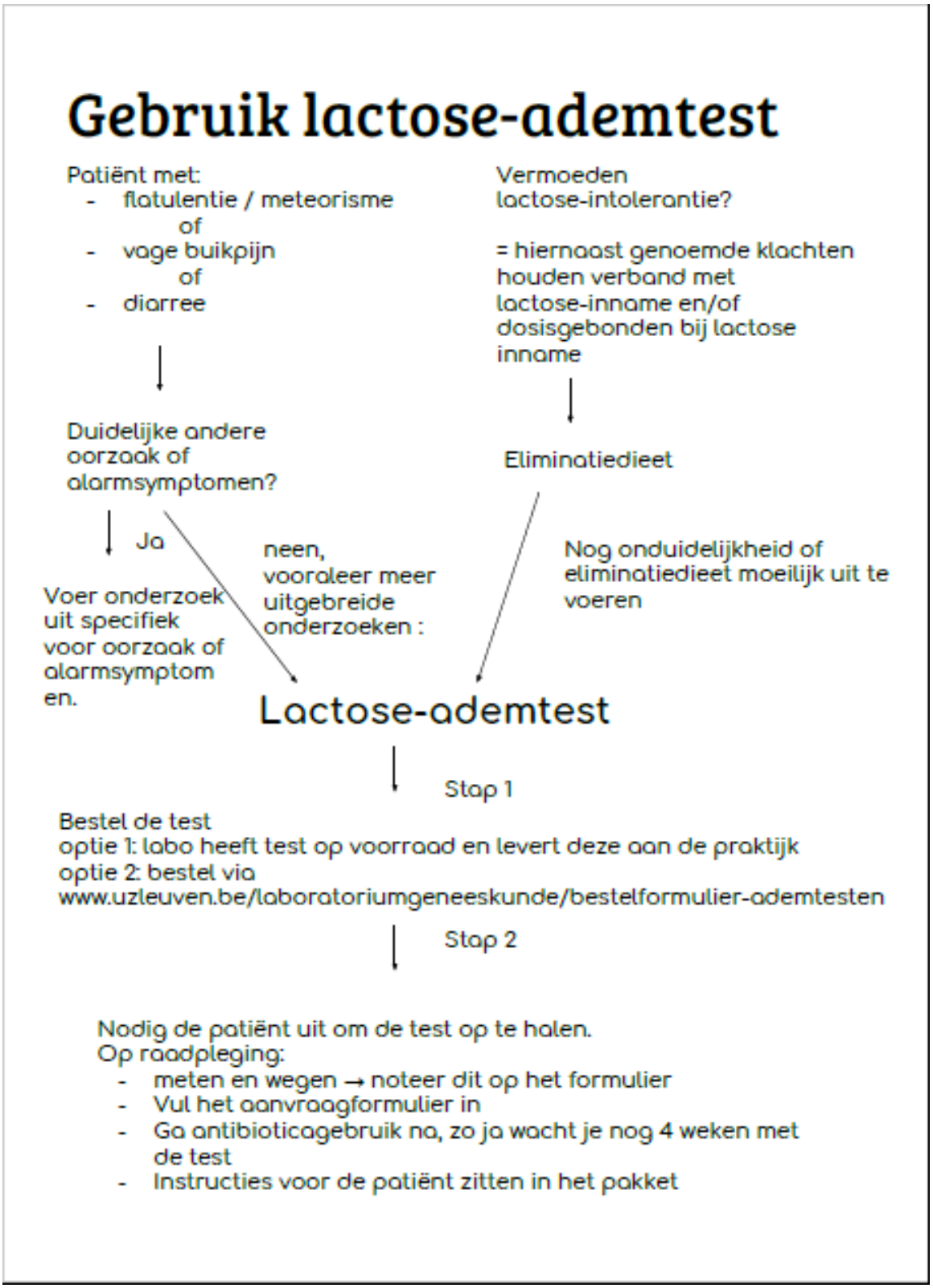
Daarnaast is er nog veel ruimte voor onderzoek naar lactose-intolerantie, een epidemiologisch onderzoek naar de prevalentie in België zou alvast een eerste opstap zijn om de nood hieraan te evalueren.

Referenties

1. Delvaux N. Adaptatie Duodecim Richtlijnen, Handboek voor Haio's over de inhoudelijke en contextuele aanpassing van Duodecim Richtlijnen op EBMPracticeNet.be, edition 6, October 2017, 19p
2. DynaMed Plus [Internet]. Ipswich (MA): EBSCO Information Services. 1995 - . Record No. T115565, Lactose intolerance in adults; [updated 2018 Nov 30]. Available from https://www-dynamed-com.gateway2.cdlh.be/topics/dmp~AN~T115565. Registration and login required.
3. Heyman MB. Lactose Intolerance in Infants, Children, and Adolescents. Pediatrics Sep 2006, 118 (3) 1279-1286; DOI: 10.1542/peds.2006-1721
4. Wilt TJ, Shaukat A, Shamliyan T, et al. Lactose Intolerance and Health. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2010 Feb. (Evidence Reports/Technology Assessments, No. 192.)Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44616/
5. Ojetti V, Gigante G, Gabrielli M et al. The effect of oral supplementation with Lactobacillus reuteri or tilactase in lactose intolerant patients: randomized trial. Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2010 Mar;14(3):163-70.
6. Tan-Dy CRY, Ohlsson A. Lactase treated feeds to promote growth and feeding tolerance in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 3. Art. No.: CD004591. DOI: 10.1002/14651858.CD004591.pub3.
7. 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;
8. 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 Dec 13;12:160. doi: 10.1186/1475-2891-12-160. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24330605
9. Grenov B, Briend A, Sanglid PT et al. Undernourished Children and Milk Lactose. Food Nutr Bull. 2016 Mar;37(1):85-99. doi: 10.1177/0379572116629024. Epub 2016 Feb 18.
10. Osborn DA, Sinn JKH. Soy formula for prevention of allergy and food intolerance in infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006, Issue 4. Art. No.: CD003741. DOI: 10.1002/14651858.CD003741.pub4.
11. 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 May 20; 15(1):56. Doi:10.1186/s12937-016-0172-y. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27207411
12. Suarez FL, Savaiano DA, Levitt MD. A comparison of symptoms after the consumption of milk or lactose-hydrolyzed milk by people with self-reported severe lactose intolerance. N Engl J Med.1995;333 :1– 4;
13. Di Palma JA, Narvaez RM. Prediction of lactose malabsorption in referral patients. Dig Dis Sci.1988;33:303–307
14. Nielsen OH, Schiotz PO, Rasmussen SN, et al. Calcium absorption and acceptance of low-lactose milk among children with primary lactase deficiency. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1984 Mar; 3(2):219-23.

15. Medow MS, Thek KD, Newman LJ, Berezin S, Glassman MS, Schwarz SM. Beta-galactosidase tablets in the treatment of lactose intolerance in pediatrics. Am J Dis Child.1990;144 :1261– 1264;
16. Montalto M, Nucera G, Santoro L, Curigliano V, Vastola M, Covino M, et al. Effect of exogenous beta-galactosidase in patients with lactose malabsorption and intolerance: a crossover doubleblind placebo-controlled study. Eur J Clin Nutr. 2005;59(4):489–93.
17. 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(11):2022–7.
18. Rosado JL, Solomons NW, Lisker R, Bourges H. Enzyme replacement therapy for primary adult lactase deficiency. Effective reduction of lactose malabsorption and milk intolerance by direct addition of beta-galactosidase to milk at mealtime. Gastroenterology. 1984;87(5):1072–82.
19. WGO practice guideline: Diet and The Gut. Produced by the World Gastroenterology Organisation (WGO) Guidelines and Publications Committee. www.worldgastroenterology.org
20. Arasaradnam RP, Brown S, Forbes A, et al Guidelines for the investigation of chronic diarrhoea in adults: British Society of Gastroenterology, 3rd edition Gut 2018;67:1380-1399.

Bijlage A – flowchart lactose-ademtest



↓ Stap 3

De patiënt voert thuis de test uit. Deze duurt 4 uur en de patiënt moet om de 30 minuten in de buisjes blazen en zijn/haar klachten noteren.

↓ Stap 4

Na uitvoering moet de test terug naar UZ Leuven
Optie 1: de patiënt stuurt het pakket rechtstreeks terug via de post
Optie 2: de patiënt brengt het pakket binnen in de praktijk en het labo haalt de test op in de praktijk

↓ Stap 5

UZ Leuven verwerkt de test en stuurt de resultaten rechtstreeks door naar de huisarts.
Nodig uw patiënt 14d na uitvoering van de test uit voor bespreking van de resultaten.

POSITIEF

= behandeling opstarten
1) lactose verminderen tot getolereerde dosis
2) lactase supplementen

NEGATIEF

verdere investigatie naargelang de klachten

Bijlage B – reflecties over lactose-ademtest LOK groepen

Feedback LOK groep Kortrijk:

De feedback was overwegend positief.
Van de 11 deelnemers had reeds 1 huisarts de test zelf uitgevoerd, dewelke positief was. Zij had deze via het laboratorium besteld en de instructies samen met de patiënt overlopen. Zij vond dit haalbaar om als huisarts uit te voeren, en ook de patiënt was blij dat een consultatie in het ziekenhuis vermeden werd.
Zes andere huisartsen hadden dit nog nooit uitgevoerd, maar waren wel geïnteresseerd om dit eventueel zelf eens te proberen. Dit waren vooral de jongere huisartsen.
Er werd opgemerkt dat dit misschien vooral nuttig kan zijn bij patiënten die opzien tegen een consultatie bij een specialist, bijvoorbeeld om financiële of praktische redenen.
Er werd ook gesuggereerd dat dit wel nuttig zou kunnen zijn om onderscheid te maken met een differentieel diagnose van IBS.
Een andere arts vond dit interessant, omdat de huisarts op deze manier nog meer pathologieën zelf kan uitsluiten, zonder tussenkomst van een specialist. Zij merkte op dat IBD kan uitgesloten worden door een calprotectine-test, coeliakie door bloedonderzoek, giardiase door een stoelgangsstaal, maar dat ze voor het uitsluiten van lactose-intolerantie (indien de andere testen negatief waren) nog afhankelijk was van een specialistisch consult.
Als voornaamste tegenwerping was er de vrees dat dit voor intellectueel minder sterke patiënten misschien wel niet eenvoudig is.
Daarnaast was er ook een angst voor vals-negatieve resultaten door onnauwkeurige uitvoering van de patiënt, omdat er geen mogelijkheid is tot controle op een goede afname.

Feedback LOK groep Brecht:

Eén van de tien aanwezige artsen had dit al zelf gedaan op de beschreven methode, namelijk besteld via UZ Leuven. Zij vond dat dit zeer vlot ging en geen probleem vormde.
Enkele andere artsen hadden wel al eerder gebruik gemaakt van een lactose-ademtest, maar vroegen dit dan aan via een specialist. Eén van de aanwezige artsen gaf aan dat ze dan doorverwees naar de gastro-enteroloog. Zij gaf ook aan dat het wel nuttig zou kunnen zijn om zelf deze test voordien al te doen vooraleer door te verwijzen.
Een andere aanwezige arts verwees voor ademtesten van elke aard door naar de pneumoloog.
Anderen vonden dat er geen indicatie was voor de huisarts om een lactose-ademtest uit te voeren. Als er een duidelijk beeld was van lactose-intolerantie deden ze een eliminatiedieet en als het niet duidelijk was stuurden ze naar de gastro-enteroloog om een breder beeld te krijgen. Niet enkel dus voor de lactose-ademtest.

De arts die het zelf al uitgevoerd had vond dat het zeer makkelijk was en had niet echt een stappenplan gemist. Drie anderen gaven wel aan dat het stappenplan handig was om beschikbaar te hebben. Een van de artsen stelde voor dit op het bureaublad te bewaren zodat het snel kon geraadpleegd worden als je een test overweegt.
Een van de artsen suggereerde dat we ook bij de meer vage gevallen beter eerst een eliminatiedieet zouden uitvoeren om onnodige kosten aan de maatschappij te vermijden.
Enkele andere artsen vonden het wel goed om de test uit te voeren vooraleer door te verwijzen naar de gastro-enteroloog. Eén arts haalde ook aan op een bijscholing van een gastro-enteroloog hat advies gekregen te hebben om net een provocatietest uit te voeren.

A critical appraisal of: Lactose Intolerance and Health AHRQ using the AGREE II Instrument

Created with the AGREE II Online Guideline Appraisal Tool.

No endorsement of the content of this document by the AGREE Research Trust should be implied.

Appraiser: Eline Peers

Date: 12 April 2018

Email: peerseline@gmail.com

URL of this appraisal: http://www.agreetrust.org/appraisal/54986

Guideline URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44616/

Overall Assessment

Title: Lactose Intolerance and Health AHRQ

Overall quality of this guideline: 4/7

Guideline recommended for use? Yes with modifications.

Notes:

De auteurs mogen zich meer uitspreken over concrete adviezen in plaats van een samenvatting van de evidentie te geven.

Domain	Total
1. Scope and Purpose	20
2. Stakeholder Involvement	5
3. Rigour of Development	38
4. Clarity of Presentation	14
5. Applicability	4
6. Editorial Independence	8

Scope and Purpose

1. The overall objective(s) of the guideline is (are) specifically described.

Rating: 7

Ze willen voorkomen dat mensen denken dat ze lactose-intolerantie hebben en zo te weinig calcium innemen en hun factuurrisico verhogen. Doelgroep is de maatschappij.

2. The health question(s) covered by the guideline is (are) specifically described.

Rating: 6

Key questions zijn goed omschreven, voor elke vraag is de subgroep omschreven, soms in puntjes per subgroep. Outcomes zijn beschreven, de health care setting is niet omschreven.

3. The population (patients, public, etc.) to whom the guideline is meant to apply is specifically described.

Rating: 7

Het gaat om patiënten met gediagnosticeerde lactose-intolerantie enerzijds en anderzijds over mensen die denken dat ze lactose-intolerantie hebben. Kinderen jonger dan 4j werden geëxcludeerd, ook mensen met andere gastro-intestinale pathologie werden geëxcludeerd. Verder per vraag duidelijk alle puntjes beschreven.

Stakeholder Involvement

4. The guideline development group includes individuals from all relevant professional groups.

Rating: 2

6 namen vermeld die bij EPC, de ontwikkelaarsgroep, werken, geen medische disciplines vermeld, ook geen ziekenhuizen; wel hun functie binnen de groep.

5. The views and preferences of the target population (patients, public,etc.) have been sought.

Rating: 1 nergens vermeld dat er patiënten meningen mee in rekening genomen werden

6. The target users of the guideline are clearly defined.

Rating: 2

Niet beschreven voor wie het bedoeld is. Wel dat het bedoeld is om ervoor te zorgen dat mensen niet zelf de diagnose lactose-intolerantie gaan stellen en zo gezondheidrisico's zouden lopen. Er staat niet beschreven hoe de richtlijn hiervoor kan gebruikt worden.

Rigour of Development

7. Systematic methods were used to search for evidence.

Rating: 5

Elektronische databanken worden vernoemd tussen 1967 en 2009, de zoektermen en de volledige zoekstrategie worden niet vermeld.

8. The criteria for selecting the evidence are clearly described.

Rating: 7 alleen Engelstalige artikels, inclusie en exclusie criteria worden

vermeld.

9. The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described.

Rating: 7

Er wordt vermeld dat de basis waarop zij lactose intolerantie definiëren mee de resultaten beïnvloed. Ook dat een dieet niet strikt gereproduceerd kan worden en dat dit ook bias geeft. De evidentie werd beoordeeld met een GRADE systeem.

10. The methods for formulating the recommendations are clearly described.

Rating: 1

Niet beschreven

11. The health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.

Rating: 6

Voordelen: advies inzake lactose inname kan concreter gegeven worden Nadelen: geen eenduidige definities wat klachten inhouden

12. There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.

Rating: 7

Duidelijk per aanbeveling beschreven welke evidentie gebruikt werd met nummertjes aangeduid die refereren naar de bronnenlijst.

13. The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication.

Rating: 4

The reports undergo peer review before their release, verdere beschrijving niet gevonden.

14. A procedure for updating the guideline is provided.

Rating: 1 niet

teruggevonden

Clarity of Presentation

15. The recommendations are specific and unambiguous.

Rating: 2

Meer een opsomming van de evidentie dan concrete aanbevelingen, er wordt nergens een concrete actie aanbevolen. Enkel bij de discussie wordt gesproken over een concrete actie namelijk dat patiënten met lactose intolerantie 12g lactose kunnen innemen zonder klachten.

16. The different options for management of the condition or health issue are clearly presented.

Rating: 6

Alle opties zijn apart in het vet weergegeven in ondertitels. Voor lactose-arme producten is er niet gedifferentieerd in groepen. De lactase supplementen zijn effectief bij dosissen onder de 12g, maar niet bij hogere dosissen zoals 50g. Dosis lactose: geen verschil in leeftijd of geslacht.

17. Key recommendations are easily identifiable.

Rating: 6

Deel samenvatting met de belangrijkste bevindingen, maar de key recommendations zijn niet opvallend samengezet.

Applicability

18. The guideline describes facilitators and barriers to its application.

Rating: 1

Geen concrete adviezen, ook geen beschrijving hoe dit in de praktijk kan omgezet worden en waar dan moet op gelet worden.

19. The guideline provides advice and/or tools on how the recommendations can be put into practice.

Rating: 1

Geen concrete adviezen, ook geen beschrijving hoe dit in de praktijk kan omgezet worden en waar dan moet op gelet worden.

20. The potential resource implications of applying the recommendations have been considered.

Rating: 1

Niet teruggevonden

21. The guideline presents monitoring and/or auditing criteria.

Rating: 1

Geen criteria geformuleerd, niet teruggevonden

Editorial Independence

22. The views of the funding body have not influenced the content of the guideline.

Rating: 7

No investigators have any affiliations or financial involvement (e.g., employment, consultancies, honoraria, stock options, expert testimony, grants or patents received or pending, or royalties) that conflict with material presented in this report. (in een kader vermeld)

23. Competing interests of guideline development group members have been recorded and addressed.

Rating: 1

Geen informatie over ontwikkelaarsgroep.

Created online at www.agreetrust.org 12 April 2018

A critical appraisal of:
Lactose Intolerance in Infants, Children, and Adolescents
using the AGREE II Instrument

Created with the AGREE II Online Guideline Appraisal Tool.

No endorsement of the content of this document by the AGREE Research Trust should be implied.

Appraiser: Eline Peers

Email: peerseline@gmail.com

Date: 12 April 2018

URL of this appraisal: http://www.agreetrust.org/appraisal/54998

Guideline URL:
http://pediatrics.aappublications.org.kuleuven.ezproxy.kuleuven.be/content/118/3/1279

Overall Assessment

Title: Lactose Intolerance in Infants, Children, and Adolescents

Overall quality of this guideline: 3/7

Guideline recommended for use? Yes with modifications.

Notes:

Goede aanbevelingen, maar je kan niet nagaan of ze een goede methodologie gebruikt hebben en onafhankelijk van farmaceutische firma's gewerkt hebben.

Domain	Total
1. Scope and Purpose	8
2. Stakeholder Involvement	9
3. Rigour of Development	20
4. Clarity of Presentation	20
5. Applicability	13
6. Editorial Independence	2

Scope and Purpose

1. The overall objective(s) of the guideline is (are) specifically described.

Rating: 2

Er staat dat pediaters alert moeten zijn over de gepercipieerde voor en nadelen van consumptie van melkproducten. Geen duidelijk doel van deze richtlijn omschreven.

2. The health question(s) covered by the guideline is (are) specifically described.

Rating: 2

Diagnose en behandeling staan in het vet, maar er staat nergens beschreven welke thema's deze richtlijn omvat.

3. The population (patients, public, etc.) to whom the guideline is meant to apply is specifically described.

Rating: 4

Tussen de aanbevelingen door vind je dat het om zuigelingen, kinderen en adolescenten gaat. Er wordt gedifferentieerd bij de definities in congenitale, primaire en secundaire deficiëntie; intolerantie en malabsorptie. Er worden geen duidelijke exclusiecriteria vermeld.

Stakeholder Involvement

4. The guideline development group includes individuals from all relevant professional groups.

Rating: 3

De namen worden genoemd, het eerste deel enkel onder de naam committee on nutrition; geen verduidelijking van subspecialisaties, de anderen worden wel vermeld met hun organisatie. Hun rol in de ontwikkeling van de richtlijn wordt ook niet omschreven.

5. The views and preferences of the target population (patients, public,etc.) have been sought.

Rating: 1

Niet teruggevonden

6. The target users of the guideline are clearly defined.

Rating: 5

Pediaters en andere mensen die zorg verlenen aan kinderen; staat in de introductie geen verduidelijking hoe de richtlijn gebruikt moet worden.

Rigour of Development

7. Systematic methods were used to search for evidence.

Rating: 1 methode-sectie

ontbreekt

8. The criteria for selecting the evidence are clearly described.

Rating: 1 methode-sectie

ontbreekt

9. The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described.

Rating: 1

methode-sectie ontbreekt; bij aanbeveling zelf staat op één plaats iets vermeld over oude studies en dat de nieuwe studies iets anders tonen, maar verder geen vermelding over selectie studies.

10. The methods for formulating the recommendations are clearly described.

Rating: 1 niet

teruggevonden

11. The health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.

Rating: 6

voordelen lactose verminderen geeft minder klachten, hier tegenover staat dat het risico op calciumdeficiëntie toeneemt en bijgevolg het risico op fracturen en osteoporose. Bij de testen staan voor en nadelen beschreven.

12. There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.

Rating: 6

De zinnetjes in de aanbevelingen zijn gekoppeld met cijfertjes aan een bronnenlijst, geen methode sectie dus hoe dit gekoppeld werd is niet beschreven.

13. The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication.

Rating: 1 staat niet

vermeld

14. A procedure for updating the guideline is provided.

Rating: 3

Er staat vermeld dat de richtlijn automatisch vervalt indien deze na 5j niet geupdated werd. Geen methode omschreven hoe deze geupdated gaat worden en of dit gaat gebeuren.

Clarity of Presentation

15. The recommendations are specific and unambiguous.

Rating: 7

Diagnose: bij vermoeden lactosevrij dieet proberen, beschreven hoe je dit moet doen; in meer subtiele gevallen kan een lactose-ademtest uitgevoerd worden, duidelijk beschreven hoe je deze moet doen. Lactose tolerantie test werd vervangen door lactose ademtest.

Andere onderzoeken bij vermoeden secundaire lactose-malabsorptie. Bij zuigelingen stoelgangs pH meten, hiervoor staan aandachtspunten beschreven.

16. The different options for management of the condition or health issue are clearly presented.

Rating: 7 voor diagnose opties beschreven en wanneer best deze te gebruiken

17. Key recommendations are easily identifiable.

Rating: 6 beschreven in conclusie; geen specifieke

markering

Applicability

18. The guideline describes facilitators and barriers to its application.

Rating: 6

Er wordt beschreven dat lactosevrije melk duurder is dan gewone melk; bij de pH wordt beschreven dat je rekening moet houden met een andere pH bij zuigelingen - als dit niet geweten is kan de test niet toegepast worden

19. The guideline provides advice and/or tools on how the recommendations can be put into practice.

Rating: 1

Geen suggesties over hoe te implementeren, ook geen extra documenten beschreven.

20. The potential resource implications of applying the recommendations have been considered.

Rating: 2

Er staat beschreven dat lactosevrije melk duurder is, maar niet in alle winkels; verder niets over economische aspect.

21. The guideline presents monitoring and/or auditing criteria.

Rating: 4

Discomfort, disrupted quality of life, and loss of school attendance, leisure and sports activities, and work time, all at a cost to individuals, families, and society. Er staat niet beschreven hoe de opvolging moet gebeuren.

Editorial Independence

22. The views of the funding body have not influenced the content of the guideline.

Rating: 1 geen vermelding

sponsoring

23. Competing interests of guideline development group members have been recorded and addressed.

Rating: 1 geen vermelding conflict of

interest

Created online at www.agreetrust.org 12 April 2018

STAP 4.1 Beoordeel geselecteerde richtlijnen met AGREE II

RICHTLIJN TITEL: Lactose intolerance in infants, children and adolescents, Heyman.

	Item	Sarah Clays	Eline Peers	consensus	major remarks
Scope and purpose	1	3	2	2	
	2	3	2	3	
	3	6	4	4	
TOTAAL /21		12	8	9	
Stakeholder involvement	4	2	3	2	
	5	1	1	1	
	6	1	5	3	niet specifiek "met kinderen werken"
TOTAAL /21		4	9	6	
Rigour of development	7	1	1	1	
	8	1	1	1	
	9	1	1	1	
	10	1	1	1	
	11	2	6	2	slechts voor 1 puntje vermeld
	12	1	6	5	cijfertjes refereren naar bronnenlijst maar geen methode sectie
	13	1	1	1	
	14	7	3	4	wordt na 5j ingetrokken, niet beschreven hoe ze gaan updaten
TOTAAL /56		15	20	16	
Clarity and presentation	15	5	7	5	geen concrete aanbevelingen, geen dosissen, geen substitutie...
	16	6	7	6	
	17	4	6	5	Geen kernaanbevelingen, doorlopende tekst; staat in conclusie niet opvallend
TOTAAL /21		15	20	16	
Applicability	18	5	6	5	
	19	1	1	1	
	20	1	2	2	
	21	3	4	3	
TOTAAL /28		10	13	11	
Editorial independence	22	1	1	1	
	23	1	1	1	
TOTAAL /14		2	2	2	

OVERALL ASSESSMENT				REMARKS
Strongly recommend				
Recommend (with provisos / alterations)	x	x	x	
Would not recommend				
Unsure				

RICHTLIJN TITEL: Lactose Intolerance and Health, AHRQ

	Item	Sarah Clays	Eline Peers	consensus	major remarks
Scope and purpose	1	7	7	7	
	2	7	6	6	
	3	7	7	7	
TOTAAL /21		21	20	20	
Stakeholder involvement	4	7	2	6	naam, functie, plaats; geen disciplines
	5	1	1	1	
	6	7	2	7	voor huisartsen, specialisten, beleidsmakers
TOTAAL /21		15	5	14	
Rigour of development	7	7	5	5	niet echt uitgebreid vermeld
	8	7	7	7	
	9	7	7	7	
	10	1	1	1	
	11	6	6	6	
	12	7	7	7	
	13	1	4	4	peer review gebeurd maar er staat niet hoe
	14	1	1	1	
TOTAAL /56		37	38	38	
Clarity and presentation	15	6	2	2	opsomming evidentie, geen concrete aanbevelingen
	16	5	6	6	
	17	2	6	3	geen kernaanbevelingen, doorlopende tekst; wel samenvatting beschikbaar
TOTAAL /21		13	14	11	
Applicability	18	5	1	2	geen concrete aanbevelingen, wel vermeld dat de groep moeilijk af te bakenen is
	19	1	1	1	
	20	1	1	1	
	21	1	1	1	
TOTAAL /28		8	4	5	
Editorial independence	22	7	7	7	
	23	7	1	1	geen informatie over ontwikkelaarsgroep
TOTAAL /14		14	8	8	

OVERALL ASSESSMENT				REMARKS
Strongly recommend				
Recommend (with provisos / alterations)	x	x	x	
Would not recommend				
Unsure				

Bijlage D - exacte opsomming van de aanbevelingen per richtlijn

Duodecim

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

- The diagnosis was earlier based on the lactose tolerance test showing marginal increase in blood glucose concentration together with typical symptoms. The test is, however, laborious and its accuracy is low in comparison with the gene test. Consequently, it is no longer in use.
- A gene test, which can be performed from a blood sample, gives information on the lactase activity in an adult person. The test can be used to confirm clinical suspicion. C/C genotype13910 = genotype associated with hypolactasia, i.e. low lactase activity;

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

- 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);
- 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.
- 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.)

Lactose intolerance in infants, children and adolescents, Heyman

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

- A good clinical history often reveals a relationship between lactose ingestion and symptoms. .
- When lactose intolerance is suspected, a lactose-free diet can be tried.
- In more-subtle cases, the hydrogen breath test is the least invasive and most helpful test to diagnose lactose malabsorption.
- The lactose-tolerance test is not sensitive enough to determine if a subject is malabsorbing some lactose. It is also often falsely positive because of lack of an increase of blood glucose concentration attributable to normal insulin response to the carbohydrate load. Given the high rate of false-negative and false-positive results, this test should not be used and has been replaced by the hydrogen breath test.
- Other tests are available in consultation with a pediatric gastroenterologist to diagnose lactose intolerance.
- 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 anti-tissue transglutaminase antibody) or immunodeficiency (quantitative immunoglobulins).

    - Intestinal biopsy may be needed to uncover an underlying gastrointestinal mucosal problem that is causing the lactose malabsorption. Biopsies can yield direct measurement of disaccharidase concentrations to document lactase deficiency directly and assess the status of the other brush-border disaccharidases (sucrase, maltase, isomaltase), which may also be deficient under various circumstances. However, intestinal lactase concentrations do not seem to correlate well with symptoms of lactose intolerance.
- Newer tests may eventually yield additional detailed information pertaining to the prevalence and significance of lactose intolerance. For example, the [13C]lactose breath test is being considered as a test to augment the accuracy of the breath hydrogen test but is still primarily an investigational tool.
- In infants with diarrhea in whom lactose (or other carbohydrate) intolerance is suspected, stool can be screened for malabsorbed carbohydrate by testing fecal pH, which decreases with carbohydrate malabsorption as a result of the formation of volatile fatty acids.

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

- When children are diagnosed with lactose intolerance, avoidance of milk and other dairy products will relieve symptoms.
- 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. Although lactose-free cow milk–protein-based formulas are readily available and popular, no studies have documented that these formulas have any clinical impact on infant outcome measures including colic, growth, or development.
- Some children are able to drink 1 to 2 glasses of milk each day without difficulty but cannot tolerate more without developing symptoms.
- Many lactose-intolerant individuals who are intolerant of milk can tolerate milk chocolate and/or yogurt (plain better than flavored)
- Furthermore, ingestion of other solid foods delays gastric emptying, providing additional time for endogenous lactase to digest dietary lactose.
- Finally, oral lactase-replacement capsules or predigested milk or dairy products with lactase are readily available and will often permit a lactose-intolerant individual to be able to take some or all milk products freely
- Breastfed infants should be continued on human milk in all cases. This has also been reviewed recently in the American Academy of Pediatrics' practice guideline for acute gastroenteritis.
- Aged cheeses tend to have lower lactose content than other cheeses and, thus, may also be better tolerated.

Lactose Intolerance and Health, AHRQ

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

- 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 (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.
- Treatment with lactose reduced milk products may result in clinically important improvements in selected GI symptoms in selected individuals diagnosed with LI or LM
- We found insufficient evidence to determine the effectiveness of yogurt or probiotics to improve lactose intolerance symptoms

Bijlage E: Goedkeuring en protocol ethische commissie

Ons kenmerk: MP007660 Uw kenmerk: Masterproef studie: Duodecim-thesis Lactose-intolerantie Leuven, 19-12-2018 DEFINITIEF GUNSTIG ADVIES

Geachte Bert Aertgeerts Geachte Eline Peers, Sarah Clays De Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven verleent hierbij een gunstig advies aan de voorgestelde studie, zoals ze werd beschreven in het protocol. De Commissie is van oordeel dat er vanuit ethisch standpunt geen bezwaren zijn bij de voorgestelde studie. De studie werd goedgekeurd op 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 Aangezien het om een Masterproefproject binnen de Groep Biomedische Wetenschappen van de KU Leuven gaat, werd de aanvraag tot de Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven ingediend via de Onderwijs-Begeleidings-Commissie. De Commissie heeft geen bezwaar tegen het project mits vertrouwelijke behandeling van de gegevens en naleving van de Belgische wetgeving omtrent privacy. De Ethische Commissie Onderzoek UZ KU Leuven wenst de hoofdonderzoeker/promotor van de studie te wijzen op zijn/haar verantwoordelijkheid betreft de privacy van de persoons-/patiënt-gegevens bij contact met levende personen, patiënten en/of inzage in het elektronisch medisch dossier, inclusief de correcte implementatie hiervan door medewerkers en studenten. Dit gunstig advies betreft de indiening van 09-12-2018 en wordt gegeven voor de duur van de Masterproef van de betrokken student(en). Elke wijziging aan het protocol doet dit gunstig advies vervallen. U dient in dat geval tijdig een amendement voor advies voor te leggen aan de commissie die eerder uw dossier goedkeurde. De Commissie bevestigt dat ze werkt in overeenstemming met de ICH-GCP principes (International Conference on Harmonization Guidelines on Good Clinical Practice), met de meest recente versie van de Verklaring van Helsinki en met de van toepassing zijnde wetten en regelgeving. De Commissie bevestigt dat in geval van belangenconflict, de betrokken leden niet deelnemen aan de besluitvorming omtrent de studie. Met vriendelijke groet, Prof. dr. Minne Casteels Voorzitter Ethische Commissie Onderzoek UZ/KU Leuven Prof. dr. Pascal Borry Voorzitter Onderwijs-BegeleidingsCommissie voor Medische Ethiek KU Leuvenv Aandachtspunten (indien van toepassing) De Ethische Commissie UZ KU Leuven wenst de hoofdonderzoeker/promotor van de studie te wijzen op zijn/haar verantwoordelijkheid betreft de privacy van de persoons-/patiëntgegevens bij contact met de patiënt en/of inzage in het elektronisch medisch dossier, inclusief de correcte implementatie hiervan door medewerkers en studenten. Het EC verwijst naar de richtlijnen van ICH/GCP hierover op de website, en benadrukt dat een GCP-opleiding van elke hoofdonderzoeker verwacht wordt voor studies die vallen onder de Wet op Medische Experimenten. Het EC verwijst tevens naar de Belgische wetgeving (Wet van 8/12/1992 ter bescherming van de persoonlijke levenssfeer en Wet van 22/8/2002 betreffende de rechten van de patiënt), en de Algemene Verordening Gegevensbescherming (van toepassing op 25 mei 2018). Bij gebruik van elektronisch medische gegevens is een formeel akkoord van de dienstraad vereist. De opdrachtgever is verantwoordelijk voor de conformiteit van de anderstalige documenten met de Nederlandstalige documenten. Onderzoek op embryo's in vitro valt onder de wet van 11 mei 2003. Voor dergelijk onderzoek is er naast een positief advies van het EC Onderzoek UZ/KU Leuven ook een goedkeuring van de Federale Commissie voor medisch en wetenschappelijk onderzoek op embryo's in vitro noodzakelijk vooraleer dit onderzoeksproject kan doorgaan. Vooraleer u dierexperimenten mag opstarten is een goedkeuring vereist van de Ethische Commissie Dierproeven (ECD). U dient zich bijgevolg aan te

melden bij deze commissie voor het onderdeel met dierproeven en hun adviezen te volgen. Gelieve te noteren dat u het onderzoek pas mag starten nadat u een definitief gunstig advies van deze commissie heeft verkregen. Onderzoek op humane kadavers vereist een goedkeuring van het Ethisch Comité voor Zorg en Begeleiding. U dient zich bijgevolg aan te melden bij deze commissie en hun adviezen te volgen. Gelieve te noteren dat u het onderzoek pas mag starten nadat u een definitief gunstig advies van deze commissie heeft verkregen Dit gunstig advies van de Commissie houdt niet in dat zij de verantwoordelijkheid voor de geplande studie op zich neemt. U blijft hiervoor dus zelf verantwoordelijk. Bovendien dient u, als betrokken hoofdonderzoeker, erover te waken dat de resultaten van dit onderzoek, correct worden weergegeven in publicaties, rapporten voor de overheid enz. U wordt eraan herinnerd dat bij klinische studies iedere door u waargenomen ernstige verwikkeling onmiddellijk zowel aan de opdrachtgever (desgevallend de producent) als aan het EC Onderzoek UZ/KU Leuven moet worden gemeld, ook al is het oorzakelijke verband met de studie onduidelijk. Our reference: MP007660 Your reference: Master's thesis study: Duodecim

MASTERPAPER PROTOCOL: PROSPECTIVE STUDY

1. APPLICANTS

*Alhoewel het formulier in het Engels is, kan de aanvraag zowel in het **Nederlands** als in het **Engels** worden voorbereid. De blauwe tekstvakken die uitleg bieden bij elk onderdeel mogen verwijderd worden bij het indienen van de aanvraag. Bekijk de website voor voorbeelden en tekstsuggesties bij de verschillende onderdelen. Elke **herindiening of amendement** moet in '**track changes**' of in **highlight** worden gemaakt zodat aanpassingen duidelijk zijn.*

*This application can be prepared in **Dutch** or in **English**. The blue text boxes with explanation can be deleted when submitting the application. See the website for examples and text suggestion for the various sections. **Every resubmission or amendment** should be done in '**track changes' or in 'highlight'** in order to identify the changes.*

Protocol - full title	Duodecim richtlijn: lactose-intolerantie
Version 1: Date submission	Date:14/11/2018
Version 2: Date resubmission	(to add in case of resubmission) Date:Click here to enter a date.
Version 3: Date third submission	(to add in case of third submission) Date:Click here to enter a date.
Principal Investigator – Promoter	Name: Prof Dr Bert Aertgeerts
	Telephone: 016 23 00 23
	E-mail: bert.aertgeerts@kuleuven.be
The principal investigator is a health professional according to the Law of 10 May 2015. YES x NO □	
Co-Investigator – Co-Promoter	Name:
	Telephone:
	E-mail:
The co- investigator is a health professional according to the Law of 10 May 2015. YES □ NO □	
	Name: Sarah Clays

Sub-investigator – Student(s)	Student number: r0259979
	Telephone: 0499197821
	E-mail: clays.sarah@gmail.com
	Name: Eline Peers
	Student number: r0255058
	Telephone: 0479388257
	E-mail: peerseline@gmail.com
	Name:
	Student number:
	Telephone:
	E-mail:

2. BACKGROUND AND RATIONALE

Explain the background and scientific relevance of the planned research. This should be done in a sufficiently elaborated way so that readers can get a sufficient understanding of the performed research in the area and the research questions of this project.

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.

Het tweede element dat we gekozen hebben, betreft de lactose ademtest. In de beschikbare studies wordt deze naar voor geschoven als het beste beschikbare onderzoek, naast een lactose eliminatie dieet.

Op een standaard aanvraagformulier in de huisartsenpraktijk staat geen lactose ademtest vermeld. Daarom willen wij nagaan of deze lactose ademtest beschikbaar is bij de klinische laboratoria in België en/of op welke manier huisartsen in Vlaanderen hier gebruik van kunnen maken. Concreet zouden we een handleiding ontwerpen voor het gebruik van deze test door

huisartsten (en het instrueren van patiënten), en deze handleiding toetsen aan een aantal expert opinies (in casu: huisartsen in een LOK-groep).

3. STUDY OBJECTIVES

Explain the aims and objectives of your study.

Primaire doelen:

- Welke lactase-supplementen zijn geschikt en verkrijgbaar om door de Belgische huisarts voorgeschreven te worden?
- Kan de Belgische huisarts een lactose ademtest uitvoeren bij een patient?

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?
- Kan een Belgische huisarts zelf een lactose ademtest aanvragen? Of moet dit via een specialistische dienst?
- Hoe komen de resultaten van de lactose ademtest bij de huisarts?
- Hoe worden de aangeboden lactose ademtesten praktisch uitgevoerd?
- Is er een nomenclatuurnummer voor het uitvoeren van een lactose ademtest?
- Is het praktisch mogelijk voor een Belgische huisarts om een lactose ademtest af te nemen? (Uitleg naar patiënt, transport van de test…)
- Is het voor een Belgische huisarts nuttig om een lactose-ademtest uit te voeren? (Wat is de diagnostische waarde van deze test?)

4. RESEARCH METHOD

Present the methodologies and explain potential ethical implications of the planned methodologies.

Lactase supplementen:

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

Lactose ademtest:

1. Contact opnemen met laboratoria klinische biologie met volgende e-mail:

Geachte collega

Wij maken een herwerking van de klinische praktijkrichtlijn over lactose intolerantie.

In dit kader bestuderen we momenteel de implementeerbaarheid van de lactose ademtest in de huisartsenpraktijk.

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

Concreet zouden wij graag een antwoord krijgen van u op volgende vragen:

- *Biedt uw labo de lactose ademtest aan aan huisartsen?*
- *Zo ja, hoe verloopt de procedure? U kan deze vraag beantwoorden aan de hand van onderstaande vragen:*
    - *Hoe kan een huisarts deze test bestellen?*
    - *Zitten er instructieformulieren in het pakket voor de patiënt?*
    - *Wat doet de patiënt met de test na het uitvoeren?*
    - *Hoe komen de resultaten bij de huisarts?*
    - *Welke kosten zijn hieraan verbonden?*
    - *Zijn er speciale voorwaarden voor het bewaren van de test?*

Aan de hand van de antwoorden van de verschillende klinische laboratoria, zullen we een stappenplan opmaken hoe huisartsen gebruik kunnen maken van de lactose ademtest.

Dit stappenplan zullen we dan voorleggen aan een aantal huisartsen ter oppuntstelling.

Als u dit wenst, kunnen wij u een afgewerkte versie van deze flowchart bezorgen na het afwerken van onze thesis om aan de huisartsen waar u mee werkt aan te bieden.

Alvast hartelijk dank voor uw medewerking.

Met vriendelijke groeten,

Sarah Clays en Eline Peers

Promotor: Prof dr Bert Aertgeerts

Bij bijkomende vragen mag u antwoorden op deze e-mail of bellen naar 0479388257.

2. Met hun antwoorden een flow-chart opmaken voor de Vlaamse huisarts om een lactose ademtest uit te voeren.
3. Voorstelling flow-chart op LOK Wevelgem en LOK regio Brecht met volgende vragen:
    a. Voeren jullie soms een lactose ademtest uit?
    b. Zo ja, op welke manier?
    c. Vinden jullie deze flow-chart toepasbaar om een lactose ademtest in de Vlaamse huisartsenpraktijk te gebruiken? Suggesties voor verbeteringen?
4. Finale versie flowchart opmaken aan de hand van feedback op LOK groepen.

5. SELECTION AND WITHDRAWAL OF PARTICIPANTS

5.1 Inclusion and exclusion criteria

List details such as age, sex, disease, characteristics etc., under which a participant is deemed to be suitable (eligible) to participate into the study. Informed consent to participate must be stated as an inclusion criterion. The study will require prior informed consent of the participants, or their legal representatives, to participate in the study. For all clinical studies, the investigators and participating sites shall obtain a signed informed consent form from all participants prior to their enrollment and participation in the study in compliance with all applicable laws, regulations and the approval of the OBC/Ethics Committee. The Investigators and participating sites shall retain such informed consent forms in accordance with the requirement of all applicable regulatory agencies and laws. The informed consent form must be integrated in this template.

- 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

- We contacteren de laboratoria waar wij in de praktijk mee werken, zijnde:
  - CMA
  - Labo Bruyland (Kortrijk)

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

5.2 Expected duration

Specify the expected duration and define the end of the study for the study participant.

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.

5.3 Recruitment

Specify who will recruit the participants and how and by whom the participants will be approached for inclusion and obtainment of informed consent.

De lijst werd opgemaakt op basis van de beschikbare lijst van Vlaamse laboratoria van het RIZIV, de laboratoria die niet met huisartsen samenwerken werden eruit gefilterd. Er zal dus geen rekrutering van deelnemers zijn.

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.

6. ANALYSIS

Describe the measures taken to avoid, or at least minimize, biases. Give the number of participants to be enrolled, together with the rationale for the sample size. Describe also methods for 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.

7. DATA HANDLING AND MANAGEMENT

7.1 Data storage and management

Explain which type of data you are using, how the privacy of the participants is being protected (e.g. coding or anonymization), how the data is safely stored, and what will happen to the data at the end of the project.

Bij de antwoorden van de klinische laboratoria, zal enkel het laboratorium vermeld worden en niet de persoon die het antwoord geformuleerd heeft. Het is wel noodzakelijk om als huisarts te weten welk labo op welke manier werkt en dit kan dus niet verder geanonimiseerd worden. Er worden geen patiëntengegevens verwerkt.

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.

7.2 Declaration of Confidentiality and Careful Management of Information and Personal Data

Please read carefully following section. By participating in this project you commit to following declaration.

In the framework of his / her Master's thesis, the student(s) will have access to all kinds of data, information, results and documents, including personal data which is not exclusively limited to patient data (the "Information"). In order to ensure the confidentiality of this Information and the privacy of those involved, within the framework of his / her Master's thesis the student(s) should always deal with the Information with the greatest care and discretion.

Data collected in the framework of a Master's thesis, in particular research related to patients and including the collection and analysis of personal data, requires the utmost of care and discretion. Therefore, at all times the student must observe complete confidentiality with respect to the Information he / she has collected during the course of his / her Master's thesis.

In performing this research, the student(s) commit(s) him/herself to the following confidentiality obligations:

- *He / she accepts, during and after the completion of the Master's thesis, the obligation to strictly observe the confidentiality of the Information he / she has collected and the activities to which he / she has participated, and regarding the patients, healthy volunteers and the staff members with whom he / she comes into contact;*
- *He / she will only process and collect data that is relevant and necessary for his / her Master's thesis;*
- *He / she will not share information with persons not directly involved within the framework of his / her research;*
- *He / she will take all necessary steps to protect the confidentiality of Information and the privacy of those involved;*
- *He / she will handle with care and responsibility the Information and the access granted to him/her to information systems and digital media.*

All investigators shall treat all information and data relating to the study as confidential and shall not disclose such information to third parties or use such information for any purpose other than the performance of the study. The collection, processing and disclosure of personal data, such as participants' health and medical information, is subject to compliance with applicable personal data protection legislation.

8. ASSESSMENT OF RISKS AND SAFETY

In case of safety issues (adverse events / serious adverse events) the student will promptly contact the Principal Investigator / Promoter who will be responsible for follow up. In the information letter to the participants the name of the Principal Investigator has also been integrated.

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.

9. APPROVAL

Data can only be collected if the head of the unit(s) or department(s) where the data will be collected has been informed of the study and has approved the study.

Hereby we confirm that data collection is performed with approval of the head of the respective unit(s) or department(s) where data collecting is taking place.

10. PUBLICATION POLICY

Please read carefully following section. By participating in this project you commit to following declaration.

Publications will be coordinated by the Principal Investigator. Authorship to publications will be determined in accordance with the requirements published by the International Committee of Medical Journal Editors and in accordance with the requirements of the respective journal.

11. DIRECT ACCESS TO SOURCE DATA AND DOCUMENTS

Please read carefully following section

The investigator(s) and the institution(s) will permit study-related monitoring, audits, ethical review and regulatory inspections (where appropriate) by providing direct access to source data.

12. REFERENCES

Please add references mentioned above

Lactose Intolerance in Infants, Children, and Adolescents
Melvin B. Heyman
Pediatrics Sep 2006, 118 (3) 1279-1286; DOI: 10.1542/peds.2006-1721

Wilt TJ, Shaukat A, Shamliyan T, et al. Lactose Intolerance and Health. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2010 Feb. (Evidence Reports/Technology Assessments, No. 192.)Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44616/

13. ANNEXES

All annexes should be integrated in this form, unless it would not be possible.

Please add here the information letter (if applicable)

1. Brief gericht aan de medische laboratoria:

Geachte collega

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

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

Concreet zouden wij graag een antwoord krijgen van u op volgende vragen:

- *Biedt uw labo de lactose ademtest aan aan huisartsen?*
- *Zo ja, hoe verloopt de procedure? U kan deze vraag beantwoorden aan de hand van onderstaande vragen:*
    - *Hoe kan een huisarts deze test bestellen?*
    - *Zitten er instructieformulieren in het pakket voor de patiënt?*
    - *Wat doet de patiënt met de test na het uitvoeren?*
    - *Hoe komen de resultaten bij de huisarts?*
    - *Welke kosten zijn hieraan verbonden?*
    - *Zijn er speciale voorwaarden voor het bewaren van de test?*

Aan de hand van de antwoorden van de verschillende klinische laboratoria, zullen we een stappenplan opmaken hoe huisartsen gebruik kunnen maken van de lactose ademtest.

Dit stappenplan zullen we dan voorleggen aan een aantal huisartsen ter oppuntstelling.

Als u dit wenst, kunnen wij u een afgewerkte versie van deze flowchart bezorgen na het afwerken van onze thesis om aan de huisartsen waar u mee werkt aan te bieden.

Alvast hartelijk dank voor uw medewerking.

Met vriendelijke groeten,

Sarah Clays en Eline Peers

Promotor: Prof dr Bert Aertgeerts

Bij bijkomende vragen mag u antwoorden op deze e-mail of bellen naar 0479388257.

2. <u>Informatiebrief voor deelnemers van de LOK-groep</u>

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

Bij bijkomende vragen mag u mailen naar peerseline@gmail.com of bellen naar 0479388257.

Akkoord voor deelname:

Handtekening en datum

3. Brief gericht aan de 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-voorschrijfpaketten 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: Pro.f dr. Bert Aertgeerts

Bij bijkomende vragen mag u antwoorden op deze e-mail of bellen naar 0499/197821.

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-voorschrijfpaketten 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

Bij bijkomende vragen mag u antwoorden op deze e-mail of bellen naar 0499/197821.

Please add here the informed consent form (if applicable)

Please add here the questionnaire, information guide, test, etc. (if applicable)

Other (if applicable)