KU LEUVEN

ACADEMISCH CENTRUM HUISARTSGENEESKUNDE

Voedselallergie en overgevoeligheid bij kinderen: ontwikkelen van een praktische flowchart voor de eerste lijn

Adaptatie van een duodecimrichtlijn: 'Food allergy and hypersensitivity in children'

Odeurs Ann-Sophie

Promotor: Prof. Dr. Dominique Bullens

Co-promotor: Dr. Sabine De Weirdt

Master of Family Medicine
Masterproef Huisartsgeneeskunde

KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN

Abstract

INLEIDING

Voedselallergie en hypersensitiviteit bij kinderen is hedendaags een veelvoorkomend en toenemend probleem in onze westerse maatschappij. Toch bestaat er voor de huisarts nog geen concrete richtlijn hoe hij deze pathologie dient aan te pakken noch op welke basis er moet doorverwezen worden. Deze masterproef focust op de presentatie van voedselallergieën, alsook de mogelijkheden tot diagnose en de indicaties tot doorverwijzing.

ONDERZOEKSVRAAG

In totaal werden er zes klinische vragen opgesteld door twee onderzoekers, en verdeeld over twee masterproeven. Volgende vragen komen aan bod in deze masterproef:

- 'Welke zijn de kenmerkende symptomen van voedselallergie bij kinderen?';
- 'Hoe stellen we als huisarts de diagnose van voedselallergie bij jonge kinderen met symptomen?';
- 'Wanneer worden kinderen met voedselallergie verwezen naar een specialist?'.

De andere drie klinische vragen maken het onderwerp uit van de masterproef van collega HAIO Karen Ferson:

- 'Zijn preventieve maatregelen nuttig tijdens zwangerschap en borstvoeding?';
- 'Wat is de aanpak in de eerstelijnszorg van kinderen met een voedselallergie?';
- 'Hoe worden kinderen met voedselallergie opgevolgd door de huisarts?'

METHODOLOGIE

De adaptatie van de Finse Duodecim richtlijn verliep via een gestructureerd proces, namelijk het ADAPTE proces[1]. In de screeningsfase werden klinische vragen opgesteld en geformuleerd onder de vorm van PIPOH's, waaruit relevante zoektermen werden afgeleid, zodanig dat een gericht literatuuronderzoek uitgevoerd kon worden. Na het screenen van de gevonden richtlijnen werden deze gewaardeerd aan de hand van het AGREE II-instrument[2] en op basis daarvan werden aanbevelingen opgesteld ter adaptatie van de Duodecim richtlijn. Deze aanbevelingen werden gescoord volgens GRADE[3] en vervolgens in de implementatiefase getoetst in de praktijk, alsook onderworpen aan groepen huisartsen en specialisten tijdens een peer-review. Nadien werd er een praktijkconsensus geformuleerd die toepasbaar is in de Belgische zorgcontext en gebeurde er een finaal nazicht door de leescommissie.

RESULTATEN

Aangezien de aanbevelingen uit de oorspronkelijke richtlijn reeds achterhaald waren moest de Finse Duodecim richtlijn volledig geadapteerd worden. De initiële literatuurstudie leverde weinig gegevens op. Daardoor moest er verder gezocht worden naar recente wetenschappelijke artikels uit de Cochrane en Pubmed van waaruit de nieuwe aanbevelingen konden worden opgesteld. Samen met het

ontstaan van nieuwe aanbevelingen in zake de drie bovenstaande klinische vragen, werd er ook een flowchart opgesteld. Gedurende zijn implementatie in de praktijk werd de nieuwe richtlijn, alsook de bijhorende flowchart, positief onthaald.

DISCUSSIE

Er is een grote behoefte aan een geadapteerde richtlijn die de aanpak van voedselallergie en hypersensitiviteit bij kinderen beschrijft. Deze nieuwe en geadapteerde aanbevelingen zouden de aanpak in diagnose en doorverwijzing moeten vergemakkelijken. Er is echter nood aan nieuwe studies die deze aanbevelingen nog meer ondersteunen.

CONCLUSIE

De bestaande Finse richtlijn werd volledig herzien en aangepast.

ICPC-CODE

A12 en D99

Inhoudstafel

1. Inleiding p. 4

2. Methodologie p. 6
   2.1. Screeningsfase p. 6

      2.1.1. Definiëren van klinische vragen p. 6
      2.1.2. Zoektocht naar relevante richtlijnen p. 8
      2.1.3. Screening van gevonden literatuur p. 8
      2.1.4. Waardering van weerhouden literatuur p. 9

         2.1.4.1. Evaluatie weerhouden richtlijnen met AGREE II p. 9
         2.1.4.2. Inventarisatie inhoud van de aanbevelingen p. 9
         2.1.4.3. Waardering aanbeveling op courantheid p. 14
         2.1.4.4. Waardering aanbevelingen op samenhang p. 16
         2.1.4.5. Waardering aanbevelingen op toepasbaarheid p. 16

      2.1.5. Selectie aanbevelingen voor verdere adaptatie p. 17
      2.1.6. Nazicht door de leescommissie p. 18

   2.2. Adaptatiefase p. 19
   2.3. Implementatiefase p. 26

      2.3.1. Peer review p. 26

         2.3.1.1. Verslag seminariegroep Leuven p. 27
         2.3.1.2. Verslag expertenpanel UZ Leuven p. 28
         2.3.1.3. Verslag workshop “Leuvense dagen huisarts” p. 30

      2.3.2. Praktijkproject: Enquête + flowchart p. 30

      2.3.3. Finaal nazicht p. 31

3. Definitieve richtlijn p. 32
4. Besluit p. 44
5. Discussie p. 45
6. Dankwoord p. 47
7. Referenties p. 48
8. Bijlagen p. 49

1. Inleiding

Voedselallergie is een belangrijk en veelvoorkomend gezondheidsprobleem met een nog steeds toenemende prevalentie. Ondanks het voortdurende risico op ernstige allergische reacties is er tot op heden geen echte behandeling voor handen. Deze pathologie kan enkel worden aangepakt door het vermijden van uitlokkende voedingsmiddelen alsook door het controleren van symptomen.
Deze masterproef is een onderdeel van de databank van EBM*Practice*Net. Dit elektronisch platform is een samenwerking tussen het RIZIV en Belgische EBM organisaties en heeft als doel Evidence Based Medicine (EBM) materiaal beschikbaar te maken voor de (huis)arts, verpleegkundige of kinesitherapeut. Het EBM materiaal bestaat uit Belgische en internationaal geaccrediteerde richtlijnen. In 2010 kocht het RIZIV de toegang tot de databank van een Finse artsenvereniging, Duodecim genaamd, aan. De Duodecim richtlijn "Voedselallergie en hypersensitiviteit bij kinderen" kreeg van de redactie van EBM*Practice*Net een negatief oordeel wat betreft consistentie, kwalitatieve inhoudelijkheid en toepasbaarheid binnen de Belgische zorgcontext. Om deze redenen dient de richtlijn aangepast te worden aan de Belgische zorgcontext via de procedure van ADAPTE collaboration[1].

Samen met collega HAIO Karen Ferson, hebben wij gekozen om deze adaptatie voor onze rekening te nemen. Het herwerken van deze richtlijn geeft immers de mogelijkheid onze kennis betreffende het uitvoeren van een literatuurstudie te optimaliseren alsook onze kennis bij te schaven inzake voedselallergie.

2. Methodologie

De adaptatie van de Duodecim richtlijn "Voedselallergie en hypersensitiviteit bij kinderen" werd gebaseerd op het handboek 'Adaptatie duodecim richtlijnen'[4] dat opgesteld werd aan de hand van de 'Adapte manual and resource kit'[1]. Het proces bestond uit drie fases met name een screeningsfase, een adaptatiefase en een implementatiefase. De verschillende stappen van de zoekstrategie met bijhorende adaptatie werden zorgvuldig bijgehouden in een matrix in Excel vorm. (zie bijgevoegde CD-rom)

2.1 Screeningsfase

De screeningsfase bestaat uit zes stappen, waarbij er allereerst klinische vragen werden opgesteld. Een antwoord op deze vragen werd bekomen door een systematische zoektocht naar relevante informatie in internationale richtlijnen en Belgische EBM-informatie . De gevonden informatie werd gescreend en vervolgens gewaardeerd. Deze werkwijze stond toe dat er praktijkaanbevelingen konden worden opgesteld op basis van de meest recente informatie. Dit geheel werd tenslotte onderworpen aan het kritische oog van de leescommissie.

2.1.1 Definiëren van klinische vragen

Na het doornemen van de bestaande Duodecim richtlijn werden er zes klinische vragen opgesteld volgens de PIPOH-methode. PIPOH is een acroniem en staat voor Patient, Intervention, Population, Outcome en Healtcareworkers. Deze methode maakt een efficiënte zoekstrategie mogelijk, iets wat noodzakelijk is voor een gericht literatuuronderzoek.

Klinische vragen:

1) Zijn preventieve maatregelen nuttig tijdens zwangerschap en borstvoeding?
2) Welke zijn de kenmerkende symptomen van voedselallergie bij kinderen?
3) Hoe stellen we als huisarts de diagnose van voedselallergie bij jonge kinderen met symptomen?
4) Wat is de aanpak in de eerstelijnszorg van jonge kinderen met voedselallergie?
5) Wanneer worden kinderen met voedselallergie doorverwezen naar een specialist?
6) Hoe worden kinderen met voedselallergie opgevolgd door de huisarts?

Vraag 2, 3 en 5 worden hier behandeld, de overige drie klinische vragen door mijn collega HAIO Karen Ferson.

PIPOH van vraag 2, 3 en 5:

Vraag 2: Welke zijn de kenmerkende symptomen van voedselallergie bij kinderen?

PIPOH	Inclusie criteria
Patient/Population	Jonge kinderen met huidletsels (urticaria, roodheid, exacerbatie van atopisch eczeem), intestinale symptomen (buiklast, braken, verandering in stoelgang, rusteloosheid, excessief huilen, contactallergie rond mond en lippen) of respiratoire symptomen (rhinitis, jeukende ogen, niezen en dyspnee)
Interventions	Grondig klinisch onderzoek
Professionals	Huisartsen
Outcomes	Diagnose van voedselallergie en/of hypersensitiviteit bij jonge kinderen
Healtcare setting	Primaire gezondheidszorg in de huisartsenpraktijk

Vraag 3: Hoe stellen we als huisarts de diagnose van voedselallergie bij jonge kinderen met symptomen?

PIPOH	Inclusie criteria
Patient/Population	Jonge kinderen met symptomen van allergie voor belangrijke voedingsstoffen (koemelk, tarwe, gerst, rogge, eieren)
Interventions	Grondige anamnese en klinisch onderzoek; serologisch onderzoek; eliminatiedieet en challenge-test
Professionals	Huisartsen
Outcomes	Diagnose van voedselallergie en/of hypersensitiviteit bij jonge kinderen
Healtcare setting	Primaire gezondheidszorg in de huisartsenpraktijk

Vraag 5: Wanneer worden kinderen met voedselallergie doorverwezen naar een specialist?

PIPOH	Inclusie criteria
Patient/Population	Kinderen met vermoeden/bewezen voedselhypersensitiviteit en: verspreid eczeem of toenemende symptomen; onduidelijke symptomen; vermoeden van een allergie aan een belangrijk voedingsmiddel (melk, tarwe); bij groeistoornissen; bij continue zelfopgelegde beperkingen in het dieet
Interventions	Verwijzing naar tweede lijn
Professionals	Huisarts en tweede lijn

Outcomes	Diagnose en behandeling van voedselallergie kinderen
Healtcare setting	Primaire en secundaire gezondheidszorg

2.1.2 Zoektocht naar relevante richtlijnen

Een literatuuronderzoek naar richtlijnen moest een antwoord geven op bovenstaande klinische vragen. Zo werd er gezocht naar Nederlandstalige, Franstalige en Engelstalige literatuur van het jaar 2009 tot 2014 met als doelgroep kinderen van 0 tot en met 18 jaar. Er werd gezocht met behulp van volgende zoektermen “Food allergy”, “Food intolerance”, “Maternal diet”, “(Voedsel)allergie”, “Voedselintolerantie”, “Kinderen”, “Materneel dieet” en “Overgevoeligheid”.

De volgende databases werden uitgepluisd: Guideline International Network (GIN), National Guideline Clearinghouse (NGC), National Institute for Health and Care excellence (NICE), Trip Database, Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE) , Hoge Gezondheidsraad, Minerva EBM, Rijksinstituut voor Ziekte en Invaliditeitsverzekering (RIZIV) richtlijnen, Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie (BCFI) , Federale Overheidsdienst (FOD) Gezondheidszorg en Artsennet.

Tijdens de eerste screening vonden we 5053 treffers. Deze hebben we vervolgens onderworpen aan een snelle, ruwe screening zodat er 29 artikels werden weerhouden.

2.1.3 Screening van gevonden literatuur

De 29 weerhouden artikels werden nadien digitaal gescreend op basis van hun abstract. Bovendien moesten de richtlijnen een antwoord bieden op minstens 1 van de 6 klinische vragen. Deze criteria zorgden ervoor dat enkele richtlijnen geëlimineerd konden worden waardoor er uiteindelijk nog zeven overbleven:

1) Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States, National Institute of Allergy and Infectious Diseases, 2010
2) Maternal dietary antigen avoidance in lactation, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, 2009
3) Consultation and referral guidelines citing the evidence: how the allergist/immunologist can help, American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI), 2011
4) NHG-Standaard Voedselovergevoeligheid, NHG, 2010
5) Management of food allergy, Academy of Medicine, Singapore; Singapore Ministry of Health, 2010
6) Dietary exposures and allergy prevention in high-risk infants, Community Paediatrics Committee (CPC), 2013
7) Food allergy in children and young people, NICE, 2011

2.1.4 Waardering van weerhouden literatuur

De waardering van de gevonden richtlijnen gebeurde in vijf opeenvolgende stappen.

2.1.4.1 Evaluatie weerhouden richtlijnen met AGREE II

Voordat er werd begonnen aan het waarderingsproces aan de hand van het Appraisal for Guidelines of Research and Evaluation II-instrument (AGREE II)[2] hadden we zelf reeds een kritisch oog geworpen op de door ons weerhouden richtlijnen. Vijf van de zeven gevonden richtlijnen werden bruikbaar bevonden voor meerdere klinische vragen. De twee overige richtlijnen, namelijk 'Maternal dietary antigen avoidance in lactation' en 'Dietary exposures and allergy prevention in high-risk infants', waren specifiek voor één klinische vraag die werd behandeld door mijn collega. Zodoende werd er in overleg met onze promotor besproken om slechts de vijf richtlijnen verder te behandelen. Deze richtlijnen werden door ons beiden onafhankelijk gewaardeerd en nadien definitief gescoord door consensus.

De **NHG richtlijn Voedselovergevoeligheid** scoorde twee maal slechts matig, dit omdat deze een redelijk lage score kreeg in zake 'Rigour of development'. In de richtlijn werd niet duidelijk vermeld hoe het bewijsmateriaal verzameld werd noch hoe het werd samengesteld. Deze richtlijn werd gequoteerd als zijnde 'recommended', maar tijdens het verzamelen van informatie werd gaandeweg duidelijk dat deze richtlijn te vaag was en te weinig extra informatie opleverde. De richtlijn werd dan ook buiten beschouwing gelaten.

Management of food allergy scoorde over het algemeen zeer laag op alle criteria en werd bijgevolg als onbruikbaar beschouwd.

Management of atopic eczema in primary care werd door beide auteurs op alle criteria positief beoordeeld, maar bij nader inzien was de informatie te specifiek voor eczema en minder van toepassing voor voedselallergie of hypersensitiviteit in het algemeen. Op basis hiervan werd deze richtlijn dus niet weerhouden.

Food allergy in children and young people, alsook **Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States** scoorden beiden zeer hoog op alle criteria met minimale verschillen tussen beide auteurs. Deze twee richtlijnen werden beiden gequoteerd als 'strongly recommended'.

Na waardering van de vijf richtlijnen met behulp van de AGREE II-tool weerhielden we twee richtlijnen waarmee we verder aan de slag konden.

2.1.4.2 Inventarisatie inhoud van de aanbevelingen

In de twee weerhouden richtlijnen werd op zoek gegaan naar een antwoord op elk van de voormelde drie klinische vragen. Voor elke vraag werden de aanbevelingen, de gegeven graad van aanbeveling ('grade of recommendation') en de onderliggende evidentie ('level of evidence') per richtlijn opgelijst. Zodoende verkreeg men een

overzicht van de verschillende nieuwe aanbevelingen die we dan vergeleken met de aanbevelingen uit de verouderde richtlijn van Duodecim.
In de praktijk vond men in de richtlijn “Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States” een ‘grade of recommendation’ alsook een ‘level of evidence’, maar in de andere richtlijn werd hierover niets teruggevonden.

Tabel van de drie klinische vragen met telkens de aanbeveling per richtlijn:

Vraag 2: Welke zijn de kenmerkende symptomen van voedselallergie bij kinderen?

Bron	**Aanbeveling**
Duodecim-richtlijn: Voedselallergie en overgevoeligheid bij kinderen	*Huid: Urticaria, roodheid van de huid (onmiddellijke reacties), verergering van atopisch eczeem (vertraagde reactie) *Gastro-intestinaal: Buikpijn, braken, veranderingen in consistentie van de ontlasting, aanhoudend huilen en onrust zijn vertraagde reacties die zeer moeilijk te interpreteren zijn *Luchtwegen: Rhinitis, jeukende ogen, niezen en kortademigheid zijn zeldzaam. Ze zijn meestal geassocieerd met een ernstige systemische reactie met symptomen van urticaria en anafylaxie *Andere: Er is geen bewijs voor een verband tussen voedsel (voedselovergevoeligheid) en migraine, artritis, cystitis of nefritis
Richtlijn 1: Food allergy in children and young people	*Huid: jeuk, erytheem, acute (gelokaliseerde of veralgemeende) urticaria, acuut angio-oedeem van de lippen, facies en ogen *Gastro-intestinaal: anale pruritus, nausea, (koliekachtige) abdominale pijn, braken, diarree, nausea *Respiratoir: symptomen van de bovenste luchtwegen (niezen, rhinorroe, neuscongestie), symptomen van de onderste luchtwegen (hoest, dyspneu, wheezing) *Andere: tekens of symptomen van anafylaxie *Denk aan de mogelijkheid van voedselallergie bij onvoldoende respons van de behandeling bij atopisch eczeem, GERD of chronische gastro-intestinale symptomen (incl. chronische constipatie)
Richtlijn 2: Guidelines for the diagnosis	* Huid: Erytheem, pruritus, urticaria,

and management of food allergy in the United States	morbiliforme eruptie, angio-oedeem, eczemateuze rash *Ogen: pruritus, conjunctivaal erytheem, tranenvloed, periorbitaal oedeem *Bovenste luchtwegen: nasale congestie, pruritus, rhinorroe, niezen, laryngeaal oedeem, heesheid, droge *Lage luchtwegen: hoest, druk op de borst, dyspneu, wheezing, intercostale retracties, gebruik van hulpademhalingsspieren *Gastro-intestinaal oraal: angio-oedeem van de lippen, tong of palatum, orale pruritus, zwelling van de tong *Gastro-intestinaal: nausea, koliekachtige abdominale pijn, reflux, braken, diarree, buikkrampen, hematoschizis, irritabiliteit en voedselweigering met gewichtsafname *Cardiovasculair: tachycardie, (zeldzame bradycardie bij anafylaxie), hypotensie, duizeligheid, syncope, bewustzijnsverlies *Andere: uteriene contracties

Vraag 3: Hoe stellen we als huisarts de diagnose van voedselallergie bij jonge kinderen met symptomen?

Richtlijn	**Aanbeveling**
Duodecim-richtlijn: Voedselallergie en overgevoeligheid bij kinderen	*Eliminatie en challenge testen vormen de basis van de diagnose, voor nutritioneel belangrijke voedingsmiddelen (melk en tarwe bij jonge kinderen) moet een meer formele eliminatieprovocatietest worden uitgevoerd *Als er een duidelijk vermoeden is op een anafylactische reactie, mag de patiënt niet meer worden gevraagd om het verdachte voedsel thuis opnieuw te proberen; het besluit met betrekking tot allergeen challenge moet altijd worden genomen door een specialist.
Richtlijn 1: Food allergy in children and young people	*Anamnese gebaseerd op allergie: persoonlijke/familiale voorgeschiedenis van atopische aandoeningen (astma, eczeem of allergische rhinitis), voedselallergie bij de ouders of

	broers/zussen, details naar voedsel dat wordt vermeden en de reden hiervoor, details van de symptomen gerelateerd aan voedselallergie (ontstaan, duur, ernst, frequentie, reactie, welk voedsel,...), vermoeden van welk allergeen, voedselprofiel (flessenvoeding, borstvoeding), medicatie voor eventuele symptomen, eliminatie-dieet geprobeerd of niet *Klinisch onderzoek: groei, fysieke tekens van malnutritie, tekens van allergie-comorbiditeiten (atopisch eczeem, astma, allergische rhinitis) *Technische onderzoek: 1) IgE-gemedieerde reactie: huidpriktest en/of bloedtest voor specifieke IgE antilichamen tegen het vermoedelijke voedsel en eventuele co-allergenen 2) non-IgE-gemedieerde reactie: eliminatie-test gedurende 2-6w en nadien challenge test
Richtlijn 2: Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States	*Grondige anamnese en klinisch onderzoek *De huidpriktest is een geschikte methode ter diagnose van IgE-gemedieerde allergie, maar dat alleen mag niet beschouwd worden als diagnose *Intradermale tests zijn niet geschikt als diagnostisch middel *Routinematige bepaling van totaal serum IgE heeft geen plaats in de diagnose van voedselallergie *De bepaling van specifieke IgE's die mogelijk een allergische reactie uitlokken kunnen gebruikt worden ter identificatie van een IgE-gemedieerde reactie, maar deze test alleen kan niet gebruikt worden. *De atopie patch testen hebben geen plaats in de diagnose van voedselallergie *Eliminatie van 1 of meerdere voedingsmiddelen met nadien challenge van deze voedingsmiddelen is nuttig in de diagnose van voedselallergie *Een grondige anamnese met tekens die

	wijzen in de richting van een voedselallergie in combinatie met het verdwijnen van symptomen tijdens de eliminatie van het voedingsmiddel en het heroptreden van symptomen bij de challenge test als zijnde perfecte criteria ter diagnose van voedselallergie.

Vraag 5: Wanneer worden kinderen met voedselallergie doorverwezen naar een specialist?

Richtlijn	**Aanbeveling**
Duodecim-richtlijn: Voedselallergie en overgevoeligheid bij kinderen	Indicaties voor verwijzing naar een specialist - Een klein kind met diffuus eczeem of verergerende symptomen - Een klein kind met moeilijke of onbegrijpelijke symptomen, en ouders die overtuigd zijn van een voedselallergie - Een baby bij wie voedselallergie, gelinkt aan een belangrijke voedingsstof, wordt vermoed (melk, tarwe) - Afname/stagnering van de groei - Continue, zelfopgelegde beperkingen qua dieet door de ouders
Richtlijn 1: Food allergy in children and young people	Indicaties: - vertraagde groei in combinatie met 1 of meer van de gastro-intestinale symptomen - uitblijvend succes van een eliminatie-dieet van 1 product - 1 of meer acute systemische reacties - 1 of meer ernstige vertraagde reacties - bevestigde IgE-gemedieerde voedselallergie en concurrent astma - significant atopische eczeem met een vermoeden van een cross-reactieve voedselallergie - blijvend vermoeden van voedselallergie door de ouders desondanks onvoldoende bewijzen uit de anamnese - sterk klinisch vermoeden van een IgE-gemedieerde voedselallergie met een negatieve allergie test - klinisch vermoeden van meerdere voedselovergevoeligheden
Richtlijn 2: Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the	Verwijzing na/tijdens het doormaken van een anafylactische reactie

United States	

2.1.4.3 Waardering aanbeveling op courantheid

Het onderwerp voedselallergie en hypersensitiviteit bij kinderen ondergaat de laatste jaren grote veranderingen gebaseerd op laatste nieuwe studies. De twee richtlijnen die we weerhouden hebben dateren van 2010-2011. Voornamelijk de diagnostische en therapeutische modaliteiten betreffende voedselallergie zijn gewijzigd over de laatste jaren. Bijgevolg is de gevonden informatie van de twee richtlijnen lichtjes gedateerd. Het is om die reden dat we met behulp van Cochrane en Pubmed verder op zoek zijn gegaan naar meer up-to-date informatie betreffende deze evolutieve topic.

Voor onze zoektocht hebben we per klinische vraag een PICO opgesteld. PICO staat voor Patient/populatie, Intervention, Comparison en Outcome. Het is een handig hulpmiddel tijdens de literatuurstudie en levert concrete Mesh-termen op. Volgende Mesh-termen werden gebruikt: “Food allergy”, “Food intolerance”, “Food allergy AND diagnosis”, “Food allergy AND treatment”, “Food allergy AND IgE-mediated allergic reactions”, “Food allergy AND non-IgE-mediated allergic reactions” en “Food allergy AND referral”.

PICO van vraag 2, 3 en 5:

Vraag 2: Welke zijn de kenmerkende symptomen van voedselallergie bij kinderen?

PICO	**Inclusie criteria**
Patient/Population	Jonge kinderen met huidletsels (urticaria, roodheid, exacerbatie van atopisch eczeem), intestinale symptomen (buiklast, braken, verandering in stoelgang, rusteloosheid, excessief huilen, contactallergie rond mond en lippen) of respiratoire symptomen (rhinitis, jeukende ogen, niezen en dyspnee)
Intervention	Grondig klinisch onderzoek
Comparison	Enkel anamnese
Outcome	Diagnose van voedselallergie en/of hypersensitiviteit bij jonge kinderen

Vraag 3: Hoe stellen we als huisarts de diagnose van voedselallergie bij jonge kinderen met symptomen?

PICO	**Inclusie criteria**
Patient/Population	Jonge kinderen met symptomen van allergie voor belangrijke voedingsstoffen (koemelk, tarwe, gerst, rogge, eieren)
Intervention	Grondige anamnese en klinisch

	onderzoek; serologisch onderzoek; eliminatiedieet en challenge-test
Comparison	Geen eliminatiedieet en challenge-test
Outcome	Diagnose van voedselallergie en/of hypersensitiviteit bij jonge kinderen

Vraag 5: Wanneer worden kinderen met voedselallergie doorverwezen naar een specialist?

PICO	**Inclusie criteria**
Patient/Population	Kinderen met vermoeden/bewezen voedselhypersensitiviteit en: verspreid eczeem of toenemende symptomen; onduidelijke symptomen; vermoeden van een allergie aan een belangrijk voedingsmiddel; bij groeistoornissen; bij continue zelfopgelegde beperkingen in het dieet
Intervention	Verwijzing naar tweede lijn
Comparison	Geen verwijzing
Outcome	Diagnose en behandeling van voedselallergie kinderen

Er werden dezelfde inclusiecriteria gebruikt zoals vermeld in stap 3.1.2. Op basis van deze gegevens konden er nog 16 bijkomende artikels worden weerhouden ter adaptatie van de richtlijn.

1) Kramer MS, Kakuma R. maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation or both for preventing or treating atopic disease in the child. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Sep 12;9
2) Longo G, Berti I, Burks AW, Krauss B, Barbi E. IgE mediated food allergy in children. Lancet. 2013 Nov 16;382(9905):1656-64.
3) Sicherer S, Sampson H. food allergy epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment . J Allergy Clin Immunol. 2014 Feb;133(2):291-307
4) Osborn DA, Sinn JK. prebiotics in infants for prevention of allergy. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Mar 28;3
5) M. Jutel, N. G. Papadopoulos, H. Gronlund et al. Recommendations for the allergy management in the primary care. Allergy 2014; 69: 708-718.
6) Bergmann MM, Caubet JC, Boguniewicz M, Eigenmann PA. Evaluation of food allergy in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol: In Practice 2013;1:22-8.
7) Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS et al. Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. Allergy 2014; 69: 76–86.

8) Consultation and referral guidelines citing the evidence: how the allergist/immunologist can help. Milwaukee (WI): American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI); 2011 Feb.
9) Jennifer J. Schneider Chafen. Diagnosing and Managing Common Food Allergies: A Systematic Review .JAMA. 2010;303(18):1848-1856.
10) Fleischer DM, Spergel JM, Assa'ad AH, Pongracic JA. Primary Prevention of Allergic Disease Through Nutritional Interventions. J Allergy Clin Immunol Pract. 2013 Jan;1(1):29-36.
11) Metcalfe J, Prescott SL, Palmer DJ. randomized controlled trials investigating the role of allergen exposure in food allergy where are we now. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2013 Jun;13(3):296-305
12) Gupta RS, Dyer AA, Jain N, Greenhawt MJ. Childhood food allergies: current diagnosis, treatment, and management strategies. Mayo Clin Proc. 2013;88(5):512-26
13) Sheikh A, Simons E , Barbour V et al. adrenaline auto-injectors for the treatment of anaphylaxis with and without cardiovascular collapse in the community. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Aug.
14) Adam T Fox, K. Lloyd, P Darkwright et al; The RCPCH care pathway for food allergy in children: an evidence and consensus based national approach. Arch Dis Child 2011;96:i25-i29.
15) Burks AW, Land MH. Long-term follow-up of IgE-mediated food allergy: determining persistence versus clinical tolerance. Ann Allergy Asthma Immunol. 2014;112(3):200-6
16) Sausenthaler S, Heinrich J, Koletzko S. Early diet and the risk of allergy: what can we learn from the prospective birth cohort studies GINIplus and LISAplus? Am J Clin Nutr. 2011; 2012-2017

2.1.4.4 Waardering aanbevelingen op samenhang

Ter beoordeling van de samenhang van de aanbevelingen gingen we als volgt te werk; (a) Eerst werd de zoekstrategie nagekeken. (b) Vervolgens gebeurde een evaluatie van de samenhang tussen de geselecteerde evidentie en de manier van interpretatie door de auteurs. (c) Tot slot werd de samenhang tussen de interpretatie van de evidentie en de formulering van de aanbeveling gecontroleerd.

Bij alle twee de richtlijnen, alsook de zestien artikels, vond men dat de zoekstrategie consistent was met de klinische vragen. Ook heerst er bij de twee richtlijnen een consistentie tussen de geselecteerde evidentie en de interpretatie en samenvatting van de auteurs. De formulering van de aanbeveling is samenhangend met de samenvatting van het bewijs.

2.1.4.5 Waardering aanbevelingen op toepasbaarheid

De aanbevelingen moesten ook gecontroleerd worden op de toepasbaarheid in de Belgische context. Hiervoor deden we een nazicht van de doelgroep en de patiëntengroep beschreven in de weerhouden richtlijnen, alsook een beoordeling van de nodige expertise, de organisatie van de praktijk, de terugbetaling, de

ondersteuning en de mogelijke culturele conflicten die de implementatie van de richtlijn zou kunnen bemoeilijken.

De door ons geselecteerde richtlijnen en artikels werden toepasbaar in de Belgische zorgcontext bevonden.

2.1.5 Selectie aanbevelingen voor verdere adaptatie

Tijdens de screeningsfase en waarderingsproces werd gaandeweg duidelijk dat alle zes de klinische vragen geadapteerd moesten worden. Zoals reeds aangehaald handelt deze masterproef over een zeer evolutief onderwerp en is de meeste informatie van de oorspronkelijke Duodecim richtlijn "Voedselallergie en hypersensitiviteit bij kinderen" reeds achterhaald.

In onderstaande tabellen staat vermeld welke richtlijnen en artikels werden gebruikt ter adaptatie van de respectievelijke klinische vraag.

Vraag 2: Welke zijn de kenmerkende symptomen van voedselallergie bij kinderen?
- Richtlijn 1: Centre for Clinical Practice. Food allergy in children and young people. Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2011 Feb. 28 p. (Clinical guideline; no. 116) - Richtlijn 2: Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. J Allergy Clin Immunol. 2010 Dec;126(6 Suppl):S1-58. - Longo G, Berti I, Burks AW, Krauss B, Barbi E. IgE mediated food allergy in children. Lancet. 2013 Nov 16;382(9905):1656-64. - M. Jutel, N. G. Papadopoulos, H. Gronlund et al. Recommendations for the allergy management in the primary care. Allergy 2014; 69: 708-718. - Bergmann MM, Caubet JC, Boguniewicz M, Eigenmann PA. Evaluation of food allergy in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol: In Practice 2013;1:22-8. - Gupta RS, Dyer AA, Jain N, Greenhawt MJ. Childhood food allergies: current diagnosis, treatment, and management strategies. Mayo Clin Proc. 2013;88(5):512-26

Vraag 3: Hoe stellen we als huisarts de diagnose van voedselallergie bij jonge kinderen met symptomen?
- Richtlijn 1: Centre for Clinical Practice. Food allergy in children and young people. Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2011 Feb. 28 p. (Clinical guideline; no. 116) - Richtlijn 2: Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. J Allergy Clin Immunol. 2010 Dec;126(6 Suppl):S1-58. - Longo G, Berti I, Burks AW, Krauss B, Barbi E. IgE mediated food allergy in children. Lancet. 2013 Nov 16;382(9905):1656-64.

- Sicherer S, Sampson H. food allergy epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment . J Allergy Clin Immunol. 2014 Feb;133(2):291-307.
- Sicherer S, Sampson H. food allergy epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment . J Allergy Clin Immunol. 2014 Feb;133(2):291-307
- M. Jutel, N. G. Papadopoulos, H. Gronlund et al. Recommendations for the allergy management in the primary care. Allergy 2014; 69: 708-718.
- Bergmann MM, Caubet JC, Boguniewicz M, Eigenmann PA. Evaluation of food allergy in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol: In Practice 2013;1:22-8.
- Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS et al. Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. Allergy 2014; 69: 76–86.
- Jennifer J. Schneider Chafen. Diagnosing and Managing Common Food Allergies: A Systematic Review .JAMA. 2010;303(18):1848-1856.
- Gupta RS, Dyer AA, Jain N, Greenhawt MJ. Childhood food allergies: current diagnosis, treatment, and management strategies. Mayo Clin Proc. 2013;88(5):512-26

Vraag 5: Wanneer worden kinderen met voedselallergie doorverwezen naar een specialist?
- Richtlijn 1: Centre for Clinical Practice. Food allergy in children and young people. Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2011 Feb. 28 p. (Clinical guideline; no. 116) - Richtlijn 2: Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. J Allergy Clin Immunol. 2010 Dec;126(6 Suppl):S1-58. - M. Jutel, N. G. Papadopoulos, H. Gronlund et al. Recommendations for the allergy management in the primary care. Allergy 2014; 69: 708-718. - Consultation and referral guidelines citing the evidence: how the allergist/immunologist can help. Milwaukee (WI): American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI); 2011 Feb. - Gupta RS, Dyer AA, Jain N, Greenhawt MJ. Childhood food allergies: current diagnosis, treatment, and management strategies. Mayo Clin Proc. 2013;88(5):512-26

2.1.6 Nazicht door de leescommissie

Na het afronden van stap vijf, zijnde de selectie van de te adapteren aanbevelingen werd de inhoud van de matrix nagekeken door de leescommissie. Hiervoor werd een positieve feedback gegeven. Onze zoekstrategie werd voldoende uitgewerkt en zorgvuldig bijgehouden. De conclusie van de leescommissie was dat er een mineure adaptatie diende te worden doorgevoerd.

2.2 Adaptatiefase

Bij de totstandkoming van een eerste versie van de richtlijn werd vertrokken van de oorspronkelijke richtlijn, ontwikkeld door Duodecim. De aanbevelingen geformuleerd door Duodecim werden vergeleken met de weerhouden aanbevelingen uit de meest recente literatuur. Indien deze aanbevelingen met hun toelichting en basis overeenkwamen met de aanbevelingen van Duodecim, dan mocht deze tekst ongewijzigd blijven. Indien er grote discrepanties waren tussen de aanbevelingen, dan werd de tekst van Duodecim herschreven. Hierbij werd de oorspronkelijke stijl, die gehanteerd werd in de Duodecim-richtlijn, behouden.

Ook werd de 'grading' van de verschillende aanbevelingen onderworpen aan een grondige keuring. 'Grading of recommendations Assessment, Development and Evaluation' (GRADE)[3] is een methode om op een overzichtelijke wijze met een uniforme codering een inzicht te krijgen in de sterkte (graad) van de aanbeveling alsook de kwaliteit van de achterliggende evidentie (bewijskracht). De graad van aanbeveling wordt vertaald naar een cijfer, de bewijskracht naar een lettercode.

Kwaliteit van het bewijs (≈ niveaus van bewijskracht, evidentie niveau)

- Hoog: verder onderzoek zal ons vertrouwen in de schatting van het effect zeer waarschijnlijk niet veranderen = letter A
- Matig: verder onderzoek zal waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op ons vertrouwen in de schatting van het effect en zou deze schatting kunnen veranderen = letter B
- Laag en zeer laag: verder onderzoek zal zeer waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op ons vertrouwen in de schatting van het effect en zal waarschijnlijk deze schatting veranderen of eender welke schatting van het effect is zeer onzeker = letter C

Graad van aanbeveling (≈ strength of recommendation)

Sterke aanbeveling ("1")

- Gebaseerd op het beschikbare bewijs
- Als artsen erg zeker zijn dat de voordelen de nadelen niet/wel waard zijn

➔ formulering: "we bevelen aan of we raden af"

Zwakke aanbeveling ("2")

- Gebaseerd op het beschikbare bewijs
- Als artsen geloven dat:
    - Voordelen en nadelen met elkaar in balans zijn
    - Een redelijke onzekerheid bestaat over de grootte van de voor- en nadelen

➔ formulering: "we suggereren iets te doen of wij suggereren iets niet te doen"

Samenvattende tabel 'GRADE' zie bijlage 1.

Hier volgt een bespreking van de adaptatie per klinische vraag:

Vraag 2: Welke zijn de kenmerkende symptomen van voedselallergie bij kinderen?

Oude aanbeveling:

Huid: urticaria, roodheid van de huid (onmiddellijke reacties), verergering van atopisch eczeem (vertraagde reactie); Gastro-intestinaal: buikpijn, braken, veranderingen in consistentie van de ontlasting, contactallergie rond mond en lippen, aanhoudend huilen en onrust zijn vertraagde reacties die zeer moeilijk te interpreteren zijn; Luchtwegen: rhinitis, jeukende ogen, niezen en kortademigheid zijn zeldzaam; Andere: er is geen bewijs voor een verband tussen voedsel (voedselovergevoeligheid) en migraine, artritis, cystitis of nefritis.

Nieuwe aanbeveling:

Huidmanifestaties: jeuk, (onmiddellijk of uitgesteld); acute (gelokaliseerde of veralgemeende) urticaria; acuut angio-oedeem; allergische contacdermatitis; flushing; morbiliforme eruptie; atopisch eczeem/erytheem (vertraagde reactie); Intestinale symptomen: anale pruritus, angio-oedeem van de lippen, tong of gehemelte, (koliekachtige) abdominale pijn, braken, diarree, constipatie, nausea, reflux, gestagneerde groei met minstens 1 gastro-intestinaal symptoom, irritabiliteit en voedselweigering bij jonge kinderen; Ogen: jeuk , conjunctivaal erytheem, tranenvloed, peri-orbitaal oedeem; Respiratoir: bovenste luchtwegen (niezen, rhinorroe, neuscongestie, heesheid, laryngeaal oedeem) en onderste luchtwegen (hoest, dyspnee, wheezing, intercostale retractie, druk op de borst); Cardiovasculaire symptomen: tachycardie, hypotensie, duizeligheid en syncope; Andere: voedselgeïnduceerde anafylaxie.

Toelichting:

De basis voor het opstellen van een nieuwe aanbeveling betreffende de klinische symptomen, die kunnen ontstaan bij voedselallergie, werd gevonden in de richtlijn van Boyce et al.[5] en de richtlijn van het 'Centre for clinical practice at NICE'[6]. Het team van Boyce et al.[5] deed hiervoor een systematische review van de literatuur tussen de jaren 1988 en 2009, zonder taalrestricties, en voerden de zoektocht uit in de databases Cochrane en Pubmed. Het team van NICE[6] baseerde zich op tien studies, gaande van 2003 tot 2009, om klinische symptomen betreffende voedselallergie op te stellen.

Vermits het hier louter de symptomatologie betreft die door de jaren heen standvastig blijft, konden we ons tevreden stellen met de informatie uit twee (reeds iets oudere) richtlijnen van het jaar 2010-2011. We hebben de gevonden informatie nadien echter getoetst aan meer recente literatuur van het jaar 2013-2014 zoals die van Longo et al.[7], Jutel et al.[8], Gupta et al.[9] en Bergmann et al.[10]. Deze toetsing leverde vergelijkbare resultaten op. Ons expertenpanel kon zich ook vinden in bovenstaande klinische symptomen.

Vraag 3: Hoe stellen we als huisarts de diagnose van voedselallergie bij jonge kinderen met symptomen?

Oude aanbeveling:

Onmiddellijke reacties kunnen worden gediagnosticeerd met behulp van een uitgebreide anamnese. Eliminatie en challenge testen vormen de basis van de diagnose. Voor nutritioneel belangrijke voedingsmiddelen (melk en tarwe bij jonge kinderen), moet een meer formele eliminatie-challenge test worden uitgevoerd.
Als er een duidelijk vermoeden is van een anafylactische reactie, mag de patiënt niet meer worden gevraagd om het verdachte voedsel thuis opnieuw te proberen; het besluit met betrekking tot allergeen-challenge moet altijd worden genomen door een specialist. Positieve huidpriktesten of de aanwezigheid van specifieke IgE-antilichamen zijn onvoldoende voor een diagnose van voedselallergie. IgA en IgG kunnen bij iedereen worden opgespoord en zijn niet nuttig in de diagnose.

Nieuwe aanbeveling:

Ter diagnose van een voedselallergie begint men als huisarts altijd met een uitgebreide anamnese en klinisch onderzoek. (1C)

Bij vermoeden van een IgE-gemedieerde reactie gaat men over tot onderzoek naar de totale IgE-waarde, alsook naar specifieke IgE-antilichamen tegen dat bepaald voedingsmiddel via een bloedafname. (1C)
Het totale IgE heeft als functie de waarde van sIgE beter te kunnen inschatten. Bij een heel hoog totaal IgE is namelijk de kans op vals positieve sIgE-waarden groter. De afkapwaarde voor tIgE bedraagt 2 kU/L. Bij waarden < 2 kU/L wordt de kans op vals positieven verkleind. Bij waarden > 2 kU/L in combinatie met gestegen specifieke IgE-antilichamen en klinische symptomen na inname van bepaalde voedingsmiddelen is verder onderzoek (opstart eliminatie-dieet) altijd aangewezen. (2C)
Hoe hoger de aangetoonde concentratie sIgE in het bloed, hoe groter de kans op een klinisch significante test. Per allergeen geldt een verschillende cutoff waarde. Als algemene, indicatieve cutoff waarde kan 0,35 kU/L gehanteerd worden. Bij waarden kleiner dan 0,35 kU/L, is de kans op een voedselsallergie voor dit specifieke allergeen erg klein, tenzij het een kind jonger dan 12 maanden betreft. Bij waarden groter dan 0,35 kU/L in combinatie met het optreden van symptomen na inname van dat bepaalde voedingsmiddel én gestegen totaal IgE is verder onderzoek in de tweede lijn aangewezen. (1C)
Huidpriktesten zijn nuttig bij de opsporing van het oorzakelijke voedingsmiddel en worden enkel in tweede lijn uitgevoerd. De huidpriktesten hebben een hoge negatief predictieve waarde van >95%, maar een lage positief predictieve waarde van < 40% voor voedingsallergie. Bij positief resultaat dient deze test dus verder te worden aangevuld met een eliminatie- en challenge-test. (1C)
De eliminatie-test geldt niet enkel als diagnostiek voor voedselallergie, maar ook als behandeling. Bij vermoeden van een bepaalde voedselallergie wordt dit voedingsmiddel uit het dieet geschrapt en indien de symptomen verbeteren wordt

het dieet verdergezet bij wijze van behandeling. De eliminatie van maximum twee voedingsmiddelen voor 2-8 weken kan in eerste lijn worden uitgevoerd en gesuperviseerd, op voorwaarde dat er voldoende alternatieven kunnen worden aangereikt voor de geëlimineerde voedingsmiddelen om geen deficiënties te veroorzaken. Zo nodig kan een diëtiste worden ingeschakeld. Indien er een eliminatie van meer dan twee voedingsmiddelen zou moeten gebeuren, dienen deze patiënten steeds te worden verwezen naar een pediater of allergoloog. (1B)
Na de eliminatie-test voor een bepaald voedingsmiddel wordt dit voedingsmiddel in hospitaalmilieu terug geïntroduceerd ter bevestiging van de diagnose, de zogenaamde challenge-test. (1B)

Een groeiend vermoeden van een niet-IgE-gemedieerde reactie wordt gewekt bij het optreden van vertraagde/uitgestelde symptomen na het eten van soja en tarwe of het drinken van koemelk of sojamelk. (1C) Indien hierbij ook een negatieve tIgE-waarde en negatieve sIgE's voor soja, tarwe en koemelk worden gevonden is men nog een stap dichter bij deze diagnose van niet-IgE-gemedieerde allergie. Na bovenstaande testen gaat men over tot een eliminatie- en challenge-test. Dit dient altijd in hospitaalmilieu te gebeuren. (1B)

Toelichting:

Over de aanbeveling om als huisarts eerst te beginnen met een gedetailleerde anamnese en uitgebreid klinisch onderzoek waren alle, in 3.1.4, aangehaalde bronnen het unaniem eens.

Bij vermoeden van een voedingsallergie op basis van anamnese en klinisch onderzoek wordt er overgegaan tot een laboratoriumonderzoek met bepaling van het totale IgE en specifieke IgE voor dat welbepaald voedingsmiddel.
Boyce et al.[5] stelde dat er onvoldoende bewijs was om de bepaling van het totale IgE in de diagnose van voedselallergie te ondersteunen. Ze waren echter wel van mening dat de bepaling van sIgE voor dat bepaald voedingsmiddel nuttig is in de diagnose. Op voorwaarde echter dat dit in een groter geheel bekeken wordt. Een positieve sIgE alleen is immers onvoldoende ter diagnose, dit wijst louter op een allergische sensitisatie en niet op een ware voedingsallergie. Ook stelden ze dat ieder voedingsmiddel zijn specifieke cutoff waarde heeft en dat men dit niet onder een algemene noemer kan plaatsen. Ze waren echter wel van mening dat hoe hoger de waarde van sIgE, hoe groter de waarschijnlijkheid dat de inname van dat bepaald voedingsmiddel zal leiden tot een allergische reactie. Deze stellingen werd ook ondersteund door Gupta et al.[9], Jutel et al.[8], Bermann et al.[10] en Sicherer et al.[11].
In verband met de huidpriktesten is het team van Boyce et al.[5] van mening dat deze nuttig zijn in de diagnose van voedselallergie. Ze moeten echter ook weer in rekening worden gebracht met de anamnese en klinisch onderzoek. In vergelijking met de challenge-test hebben de huidpriktesten een lage specificiteit en lage positief predictieve waarde voor de initiële diagnose van voedselallergie. Hierdoor zou het gebruik van huidpriktesten in de klinische setting kunnen leiden tot overdiagnose. Toch kan het uitvoeren van huidpriktesten bij patiënten met een bewezen voedselallergie nuttig zijn ter identificatie van het oorzakelijk voedingsmiddel.

Longo et al.[7] en 'Centre for clinical practice at NICE'[6] zijn van mening dat bij vermoeden van een voedselallergie moet worden overgegaan tot de bepaling van sIgE ofwel het uitvoeren van huidpriktesten. Beiden zijn volgens hen weliswaar evenwaardig. Wel zegt het team van NICE[6] dat men bij uitvoering van huidpriktesten moet voorbereid zijn op het eventueel ontstaan van anafylactische reacties. Over het tIgE wordt door beide auteurs niets aangehaald. Longo et al.[7] deed literatuuronderzoek in de Cochrane en Medline en includeerden gerandomiseerde gecontroleerde studies, observationele studies, retrospectieve studies, meta-analyses, reviews, editorialen en gevallenbesprekingen van het jaar 1980 tot 2012.
Sicherer et al.[11] stelden dat bij vermoeden van voedselallergie moet worden overgegaan tot uitvoering van laboratoriumonderzoek of huidpriktesten. Er zijn volgens hen onvoldoende bewijzen om één van beide onderzoeken op de andere te laten primeren en de keuze tussen een laboratoriumonderzoek of huidpriktest dient individueel te worden gemaakt. Bij laboratoriumonderzoek is de systematische bepaling van tIgE nuttig in de interpretatie van sIgE en beide testen dienen samen te worden uitgevoerd.
Jutel et al.[8] schreven in 2014 een position paper over de aanpak van allergie in het algemeen. In de diagnose van voedselallergie zijn de indicaties tot uitvoering van een laboratoriumonderzoek of een huidpriktest volgens deze auteurs dezelfde. Wel concluderen ze dat de huidpriktesten die in de eerste lijn worden uitgevoerd een grotere variatie vertonen wat betreft sensitiviteit in vergelijking met de meer conventionele laboratoire assays en dat dit bovendien ook nog varieert per allergeen.
Bergmann et al.[10] en Soares-Weiser et al.[12] waren het ook eens met de stelling dat huidpriktesten en bepaling van sIgE's evenwaardig zijn en dat de beslissing tot uitvoering van een huidpriktest of een laboratoriumonderzoek individueel moet gemaakt worden, rekening houdend met (a) de patiënt, (b) competentie van de gezondheidswerker, (c) de kost en (d) de faciliteiten van de setting.

Door het expertenpanel werd met drang aanbevolen om bij vermoeden van een voedselallergie in eerste lijn over te gaan tot laboratoriumonderzoek onder de vorm van tIgE en sIgE. Het bepalen van het tIgE draagt in belangrijke mate bij tot de interpretatie van sIgE, ook al komt dit bewijs in weinig studies naar boven. Ook waren ze van mening dat het voor een huisarts noodzakelijk is om algemene cutoff waarden voor tIgE en sIgE op te stellen aangezien dit een zeer objectief gegeven is dat bovendien bij (bijna) iedereen uitgevoerd kan worden. Ook is dit één van de criteria waarop men zich als huisarts kan baseren om al dan niet te verwijzen. De afkapwaarden 2 kU/L voor tIgE en 0,35 kU/L voor sIgE werden bij wijze van consensus door hen opgesteld.
De uitvoering van huidpriktesten zouden ze enkel in tweede lijn uitvoeren, gezien de grote variatie aan assay-systemen, de moeilijkheid tot interpretatie ervan en de betere mogelijkheden in het ziekenhuis om ernstige systemische reacties adequaat op te vangen.

Bij de verdere diagnose van IgE-gemedieerde voedselallergie geldt de eliminatie-challenge-test als gouden standaard.

Boyce et al.[5] zijn van mening dat de eliminatie van één of enkele voedingsmiddelen gedurende 2-8 weken, afhankelijk van de voormalig opgetreden reactie, nuttig is in de diagnose van voedselallergie. Enige voorzichtigheid is geboden bij de eliminatie van verschillende voedingsmiddelen, aangezien er een verhoogd risico op mogelijke deficiënties bestaat. **De uiteindelijke diagnose berust op het herinvoeren van dat bepaalde voedingsmiddel in het dieet, de zogenaamde challenge-test.** De double-blind placebo-gecontroleerde voedsel-challenge geldt hierbij als maatstaf, maar gezien de moeilijkheid tot uitvoering wordt er meestal voor een open challenge gekozen. Indien bij herintroductie van een bepaald voedingsmiddel geen symptomen ontstaan, is de challenge-test negatief en kan een voedselallergie worden uitgesloten. Echter, wanneer er bij de herinvoering symptomen ontstaan die correleren met de anamnese en daarenboven ondersteund worden door serologische testen, dan mogen we concluderen tot een voedingsallergie aan dat bepaald voedingsmiddel. Gezien het inherente risico op een ernstige, systemische reactie dient een challenge-test altijd in hospitaalmilieu onder medische supervisie te worden uitgevoerd.
Longo et al.[7], Jutel et al.[8] en het team van NICE[6] tonen vergelijkbare bevindingen aan als die van Boyce et al.[5] Wel voegen zij er nog aan toe dat bij eliminatie van meerdere voedingsmiddelen best een diëtist wordt geraadpleegd die voldoende alternatieven kan aanbieden zodat er geen deficiënties in het dieet ontstaan.

Het expertenpanel kon zich volledig vinden in de bevindingen van deze studies. Ze raden wel aan om zich in eerste lijn te beperken tot de eliminatie van maximum twee voedingsmiddelen om het risico op deficiënties in het dieet te beperken.

Bij de diagnose van een niet-IgE-gemedieerde voedselallergie geldt de eliminatie-challenge test ook als gouden standaard. De minderheid van de gevonden literatuur maakt een opdeling in IgE- en niet-IgE-gemedieerde voedselallergie, dit is enkel terug te vinden bij de NICE-richtlijn[6]. Deze auteurs zijn van mening dat bij negatieve laboratoriumonderzoeken met duidelijke symptomen na inname van bepaalde voedingsmiddelen, dient te worden overgegaan tot een eliminatie gedurende enkele weken met nadien een challenge-test.

Het expertenpanel voegde hieraan nog toe dat tarwe, soja(melk) en koemelk de drie voedingsmiddelen zijn die niet-IgE-gemedieerde voedselallergieën opwekken. Dus bij negatief laboratoriumonderzoek voor deze drie voedingsmiddelen met klinische reactie na inname is er een groeiend vermoeden van een niet-IgE-gemedieerde voedselallergie en dient ter diagnose een eliminatie-challenge-test te worden uitgevoerd. Deze eliminatie-challenge-test dient in hospitaalmilieu te worden uitgevoerd.

Vraag 5: Wanneer worden kinderen met voedselallergie doorverwezen naar een specialist?

Oude aanbeveling:

Indicaties voor verwijzing naar een specialist: een klein kind met diffuus eczeem of verergerende symptomen; een klein kind met moeilijke of onbegrijpelijke symptomen, en ouders die overtuigd zijn van een voedselallergie; een baby bij wie een voedselallergie aan een belangrijke voedingsstof wordt vermoed (melk, tarwe); failure to thrive; aanhoudende, zelfopgelegde beperkingen in dieet door de ouders.

Nieuwe aanbeveling:

Indicaties voor verwijzing naar een pediater of allergoloog: vertraagde groei (1C); het doormaken van/ een doorgemaakte anafylactische reactie (1B); klinisch vermoeden van multipele of ernstige voedselovergevoeligheden (1C); blijvend vermoeden van voedselallergie door de ouders ondanks onvoldoende bewijzen uit de anamnese (1C); uitvoeren van laboratoriumonderzoek bij zeer kleine kinderen (2C); uitvoeren van huidpriktesten (1B); eliminatiedieet van meer dan 2 voedingsmiddelen (1C); noodzaak tot volgen van een zeer strikt dieet dat zou kunnen leiden tot deficiënties (1C); bevestigde IgE-gemedieerde voedselallergie en gelijktijdige aanwezigheid van astma (1C); het uitvoeren van een (eliminatie-)challenge test voor zowel IgE- als niet IgE-gemedieerde voedingsallergie (1B).

Toelichting:

De richtlijn van het jaar 2011 opgesteld door het 'Centre for clinical practice at NICE'[6] gaf een uitgebreid overzicht over de verschillende indicaties tot verwijzing naar een allergoloog of pediater. Ten dien einde deden zij een systematische review waarbij ze 856 treffers hadden en waarvan ze er nadien 70 konden weerhouden die een antwoord gaven op hun klinische vraag. Op basis van het jaartal, de taal en de methodologie van de studie konden uiteindelijk zes papers weerhouden worden waarmee ze verder aan de slag gingen. De verschillende criteria aangetroffen in de zes artikels werden gebruikt als basis voor discussie en elk van de indicatie werd nadien door een expertenpanel herbekeken. Hierna volgde een consensus betreffende elk van de indicaties tot verwijzing. Hun aanbevelingen tot verwijzing zijn de volgende: vertraagde groei in combinatie met één of meer van de gastro-intestinale symptomen; uitblijvend succes van een eliminatie-dieet van één product; ontstaan van één of meer acute systemische reacties; ontstaan van één of meer ernstige vertraagde reacties; bevestigde IgE-gemedieerde voedselallergie en concurrent astma; significant atopisch eczeem met een vermoeden van een cross-reactieve voedselallergie; blijvend vermoeden van voedselallergie door de ouders desondanks onvoldoende bewijzen uit de anamnese; sterk klinisch vermoeden van een IgE-gemedieerde voedselallergie met een negatieve allergie test; klinisch vermoeden van meerdere voedselovergevoeligheden.

Jutel et al.[8] hadden het slechts over drie criteria bij de indicatie tot verwijzing, namelijk de ernst van voedselovergevoeligheid, het aantal voedingsmiddelen waaraan een overgevoeligheid wordt waargenomen en de noodzakelijke faciliteiten van een centrum om anafylactische reacties op te vangen.

De richtlijn van de 'American Academy of Allergy'[13] levert een duidelijk overzicht van de verschillende indicaties tot verwijzing naar tweede lijn. Zij voerden een systematische review uit in oktober 2009 en zochten hiervoor in Pubmed met Mesh-termen die ze haalden uit de titel van de richtlijn. Ze weerhielden enkel reviews of gepubliceerde meta-analyses, waarbij nadien op basis van een consensus de verschillende indicaties werden opgelijst, zijnde de volgende: volgen van een (onvoldoende gefundeerd) dieet dat leidt tot deficiënties; atopische families die hun risicofactoren willen kennen alsook preventieve maatregelen willen nemen bij de verwachting van een kind; ontstaan van symptomen na inname van een bepaald voedingsmiddel; positieve laboratoriumresultaten betreffende bepaalde voedingsmiddelen; ontstaan van jeuk rond de mond na het eten van rauwkost en bepaalde fruitsoorten; baby's met recidiverende reflux-symptomen; kinderen met onverklaarde gastro-intestinale symptomen, onvoldoende groei en malabsorptie-symptomen.

'The National Institute of Allergy and Infectious Diseases'[5] (NIAID) stelde in 2010 een expertenpanel bij elkaar om een richtlijn op te stellen betreffende de diagnose en aanpak van voedselallergie. Ze deden hiervoor een literatuurstudie in Pubmed met als inclusiecriteria Engelse publicaties van de voorbije veertig jaar. Zij stelden dat kinderen waarbij klinische symptomen optreden na de inname van een bepaald voedingsmiddel onmiddellijk dienen te worden doorgestuurd naar een allergoloog om verdere onderzoeken, zoals laboratoriumtesten, huidpriktesten en eliminatie-challenge-testen uit te voeren. Eerstelijns gezondheidswerkers dienen nadien samen met de tweede lijn te waken over de verdere, individuele aanpak van de voedselallergie.

De verschillende bovenstaande criteria die we uit de literatuur konden vinden werden nadien voorgelegd aan ons expertenpanel van allergologen en pediaters en op basis van een consensus konden de criteria zoals vermeld in de richtlijn worden aanbevolen.

2.3 Implementatiefase

De implementatiefase bestaat uit drie stappen. Allereerst werd de richtlijn getoetst aan enkele groepen huisartsen en specialisten (zoals verder aan bod zal komen), de zogenaamde peer review. Nadien volgde de effectieve implementatie onder de vorm van een praktijkproject. Als laatste zal er door de leescommissie een finaal nazicht van de geadapteerde richtlijn gebeuren.

2.3.1 Peer review geadapteerde richtlijn

De richtlijn werd door mijn collega, Karen Ferson, en mezelf samen een eerste maal voorgesteld aan onze seminariegroep in Leuven onder de vorm van een PowerPoint presentatie. Op die manier gebeurden er reeds enkele aanpassingen alvorens we de richtlijn gingen toetsen aan een groep professoren (allergologen, pediaters en dermatologen) van UZ Leuven, ons zogenaamde expertenpanel.

Ons praktijkproject, namelijk het opstellen van een bruikbare flowchart, werd ook ter beoordeling voorgelegd aan datzelfde expertenpanel, alsook aan verschillende groepen huisartsen tijdens de Leuvense dagen huisartsgeneeskunde. Tevens werd er een enquête opgesteld met de bijhorende flowchart die verspreid werd via het internet.

2.3.1.1 Verslag seminariegroep Leuven

De geadapteerde richtlijn met bijhorende flowchart werd een eerste maal voorgesteld aan onze seminariegroep in Leuven onder leiding van onze STACO Dr. Ann Vandamme. Het toetsen van de richtlijn en flowchart gebeurde aan de hand van een PowerPoint presentatie. Er waren in totaal zeven deelnemende laatstejaars HAIO's aanwezig.

De gebruikte terminologie in de richtlijn, zijnde "jonge kinderen" en "schoolgaande kinderen", werd door velen als een vage omschrijving beschouwd. Dit werd aangepast en vervangen door een meer consequente term. Echte leeftijdsgrenzen konden echter niet worden opgesteld, aangezien hierover in de literatuur geen eenduidig antwoord werd gevonden.
In de eerste versie van de richtlijn hadden we niet goed omschreven hoe de challenge-test dient te worden aangepakt en of we dit als huisarts zelf mochten doen of niet. We hebben de omschrijving van de challenge-test nadien meer gespecifieerd, alsook de indicaties beter afgebakend en door wie het mag uitgevoerd worden.

De vraag naar het nut van de flowchart kwam ook aan bod. De bruikbaarheid werd door enkelingen in vraag gesteld, meer bepaald omdat ze van mening zijn dat het merendeel van de moeders reeds met hun kind naar de pediater is geweest alvorens bij de huisarts te komen. Aangezien de flowchart toen nog niet op punt stond en te weinig informatie gaf omtrent welke patiënten door te verwijzen en welke je als huisarts zelf mag diagnosticeren en behandelen, konden we deze stelling niet ontkennen. Toch heerst er een steeds grotere tendens om eerst een huisarts te consulteren, meer bepaald omdat er in toenemende mate de echelonnering wordt toegepast. De flowchart hebben we nadien uitgebreid en verduidelijkt, zodat deze beschrijft in welke gevallen je zelf mag starten met het zoeken naar een diagnose en in welke gevallen je een patiënt onmiddellijk dient door te verwijzen. Op die manier worden er geen fouten gemaakt en kan een adequate behandeling sneller worden ingesteld.

De algemene reactie van de groep was dat ons onderwerp niet vaak voorkomend was in het merendeel van de huisartsenpraktijken en dat dit gegeven het voor hen niet gemakkelijk maakte een kritische blik te werpen op de geadapteerde richtlijn. Ook vonden ze dat hun kennis in dit domein ontoereikend is. Dit leverde meteen ook het bewijs dat het opstellen van een praktische richtlijn met bijhorende flowchart een houvast kan bieden tijdens een consultatie in eerste lijn in zake voedselallergie.

2.3.1.2 Verslag expertenpanel UZ Leuven

Ongeveer één maand na het voorstellen van de richtlijn aan onze seminariegroep te Leuven, kregen we de kans onze richtlijn en flowchart te bespreken met het expertenpanel. Het expertenpanel bestond uit allergologen, pediaters en een dermatoloog, allen professoren in het UZ Leuven. Tijdens de bespreking stootten we op verschillende te verbeteren punten.

Voor de tweede klinische vraag waren er geen opmerkingen en diende er geen verdere aanpassing te gebeuren.

Bij de derde klinische vraag moest de anamnese en diagnose herbekeken worden. In onze anamnese hadden we een aantal extra criteria toegevoegd die moesten worden uitgesloten ter diagnose van voedselallergie. Meer bepaald enkele stofwisselingsziekten, coeliakie en lactose-intolerantie. De opmerking uit de groep was dat, zelfs indien deze ziekten zouden worden gediagnosticeerd of uitgesloten, dit een gelijktijdige voedselallergie niet uitsluit. Daarom hebben we deze criteria uit onze anamnese geschrapt. Deze pathologieën houden ook andere en meer specifieke symptomen in. Indien er voor deze pathologieën suggestieve symptomen zouden optreden, dienen deze te worden bevraagd en verder geëxploreerd, maar de systematische bevraging ervan behoort niet tot de algemene anamnese van een voedselallergie.
In de diagnose van voedselallergie beschik je als huisarts over een uitgebreide anamnese alsook over bepaalde serologische testen, zoals de totale IgE-waarde en de serum specifieke IgE-waarden. Het panel zag een moeilijkheid bij de interpretatie van deze testen door de huisarts, aangezien er per voedselallergeen een specifieke cutoff waarde bestaat. Er werd er bij wijze van consensus een algemene cutoff waarde opgesteld voor serum specifiek IgE's. Bij waarden kleiner dan 0,35 kU/L, is de kans op een voedingsallergie voor dit specifieke allergeen erg klein, tenzij het een kind jonger dan 12 maanden betreft. Bij waarden groter dan 0,35 kU/L in combinatie met het optreden van symptomen na inname van dat bepaalde voedingsmiddel én gestegen totaal IgE is verder onderzoek in de tweede lijn aangewezen.
Voor het totaal IgE is deze cutoff waarde bepaald op 2 kU/L. Het is belangrijk om deze parameters steeds te correleren met de informatie uit de anamnese.
Bij de diagnose van voedselallergie hadden we oorspronkelijk de intradermale test en atopie-patch-test beschreven, hoewel deze in de praktijk niet meer gebruikt worden. Ons expertenpanel raadde ons aan deze te schrappen uit de richtlijn om verwarring te vermijden.
Tijdens de bespreking hamerde de groep erop dat er zeer duidelijk gesteld moest worden dat bij alle IgE-gemedieerde voedselallergieën geen challenge-test van voedselallergenen mag uitgevoerd worden in de eerste lijn en dat dit een simultane verwijzing naar een hospitaalsetting vereist. Bij een milde voedselallergie (bv: tintelingen rond de mond, zeer mild eczeem,…) zou herintroductie theoretisch mogelijk zijn, doch acht ons expertenpanel het toch veiliger om dit in een specialistische ziekenhuisomgeving te doen.

In verband met de vijfde klinische vraag, namelijk de indicaties tot doorverwijzing, konden ze zich overal in vinden. Toch wilden ze zeker meegeven dat enkel vertraagde groei als symptoom zeker voldoende is om door te verwijzen naar tweede lijn. Ook is het belangrijk om te weten dat hoewel niet-IgE-gemedieerde voedselallergie zeldzaam is, er bij twijfel over overgevoeligheid/allergie aan soja, tarwe of koemelk best altijd wordt doorverwezen naar een specialist ter exploratie.

Voor de bespreking van de drie overige klinische vragen verwijs ik naar de masterproef van mijn collega Karen Ferson.

Ook de flowchart werd aan hun kritisch oog onderworpen en positief onthaald. Ze wezen erop dat er wordt geconcretiseerd wanneer door te verwijzen en wanneer als huisarts zelf te beginnen met diagnostische testen. In het geval dat je als huisarts zelf begint aan de testen ter diagnose, moet er een duidelijke systematiek worden gehanteerd, alsook aan duidelijke criteria worden voldaan alvorens te mogen besluiten tot een IgE-gemedieerde allergie.

We hadden het startpunt van de flowchart opgedeeld in vermoeden van “milde” of “ernstige” overgevoeligheid, zonder duidelijke criteria te noteren waarop zich te baseren om te besluiten tot een “milde” of juist “ernstige” overgevoeligheid. In de uiteindelijke versie van de flowchart staan de criteria van milde en ernstige overgevoeligheid genoteerd, zodat dit overzichtelijker is in gebruik.

De dermatoloog in het expertenpanel stelde dat indien er enkel atopisch eczeem als symptoom voorkomt, dit in de eerste plaats dient te worden behandeld met topische corticoïden. Indien het eczeem niet beantwoord aan de behandeling moet er worden doorverwezen naar een huidspecialist. Deze kan dan een oordeel vellen over de etiologie van het eczeem en eventueel nadien nog doorverwijzen naar een allergoloog ter verdere exploratie van een eventuele onderliggende voedselallergie.

Zoals eerder vermeld moet er bij een vermoeden van een milde voedselovergevoeligheid steeds worden overgegaan tot serologische testen, namelijk het bepalen van het totaal IgE en serum specifiek IgE. Er werd tot een consensus gekomen dat de cutoffwaarde van een positief totaal IgE 2 kU/L is en dit van het serum specifiek IgE 0,35 kU/L. Bij positieve waarden voor één bepaald voedingsmiddel kan je zelf beginnen met de eliminatie van dit bepaalde voedingsmiddel gedurende 2-4 weken. Voor de herintroductie van dit voedingsmiddel moet altijd worden verwezen naar tweede lijn. Ook bij positieve waarden voor meerdere voedingsmiddelen moet worden doorverwezen naar tweede lijn, gezien eliminatie van al deze voedingsmiddelen voor deficiënties in het dieet zou kunnen zorgen.

Hoewel het expertenpanel positief aankijkt ten overstaande de flowchart, gezien het een belangrijke houvast voor de huisarts betekent, vinden ze het toch een zeer moeilijke en complexe pathologie om te veralgemenen.

2.3.1.3 Verslag workshop “Leuvense dagen huisartsgeneeskunde”

Een laatste peer review gebeurde tijdens de Leuvense dagen huisartsgeneeskunde, thema pediatrie georganiseerd voor huisartsen op 5 december 2014. Dit gebeurde tijdens de werkgroep ‘voedingsallergie bij kinderen… Eerste, tweede, derde lijn’.

Het doel van deze peer review was onze inmiddels aangepaste flowchart te toetsen bij het huisartsenpubliek. Om dit op een zo interactief mogelijke manier te doen werd een PowerPoint presentatie opgesteld met zes uit de praktijk gegrepen casussen betreffende voedselallergie. Er werden in totaal drie workshops gegeven aan drie groepen van 20-25 huisartsen. Allereerst werden de casussen overlopen zonder het gebruik van de flowchart. Hiermee wilden we voornamelijk kijken of er als huisarts een systematische manier van anamnese voeren wordt gehanteerd bij kinderen met het vermoeden van een voedselallergie, welke symptomen zij verder zouden bevragen in het kader van voedselallergie en welk beleid zij zouden voeren zonder gebruik van de flowchart. Nadien werd er gekeken of hun methode van diagnostiek en beleid overeenkwam met het gebruik van de flowchart.

De flowchart werd door de meerderheid van de artsen zeer positief onthaald. Er werd een duidelijk verschil gezien in het beleid van de huisartsen zonder en met toepassing van de flowchart. Hiermee werd aangetoond dat het gebruik van de flowchart de mogelijkheid geeft tot een meer gestandaardiseerd beleid. Vele huisartsen haalden aan dat het domein van voedselallergie zeer complex is en dat hun kennis vrij beperkt is gezien de relatief lage prevalentie van casussen in de praktijk. De noodzaak van een praktische leidraad werd hierdoor nogmaals bevestigd.

2.3.2 Praktijkproject: Enquête + Flowchart

Er werd door ons een enquête opgesteld met als doel het nut van de flowchart na te gaan, alsook om de relevantie van indicaties tot doorverwijzing te toetsen. Onze doelgroepen waren huisartsen en HAIO’s, in groeps- of solo-praktijken. Deze enquête werd online ter beschikking gesteld op de ICHO (Interuniversitair Centrum voor HuisartsenOpleiding) website, alsook rondgestuurd naar de HAIO’s van onze seminariegroep.

De enquête werd door 96 deelnemers ingevuld, waarvan 72 HAIO’s en 24 huisartsen, met als gemiddelde leeftijd 30,6 jaar. Onder de deelnemers was er een duidelijk overwicht van het vrouwelijke geslacht, met name 82,29% ten overstaande 17,71% mannelijke deelnemers. De meerderheid van de deelnemers werken in een groepspraktijk met een HAIO.

Ten eerste werd de vraag gesteld of de flowchart een handige tool in de praktijk zou kunnen zijn. Hierop antwoordden 90,91% van de HAIO’s en 92,8% van de huisartsen positief. De flowchart werd kort, bondig en praktisch in gebruik bevonden, ook waren ze van mening dat ze een directe en concrete leidraad vormt bij bepaalde vraagstukken rond voedselallergie.

Ze hadden ook enkele opmerkingen betreffende de flowchart. Een veelvoorkomende vraag was of deze flowchart toepasbaar is op alle leeftijden of dat er een onderscheid dient gemaakt te worden. Sommigen bemerkten dat het verschil tussen een milde en ernstige overgevoeligheid niet gemakkelijk te onderscheiden is en dat er dus duidelijke regels vooropgesteld moeten worden. Ook omtrent de concrete modaliteiten van een eliminatiedieet werden er heel wat vragen gesteld. Een veelvoorkomende opmerking is dat bij het volgen van de flowchart men in vele gevallen uitkomt bij de noodzaak tot verwijzing naar tweede lijn.

Ten tweede werd er gepeild naar de relevantie van de verschillende doorverwijscriteria. Op deze vraag moest men antwoorden met een score van 1 tot 5, met de score 1 zijnde niet relevant en score 5 heel relevant. Als eerste werd er gekeken naar 'vertraagde groei bij het kind', dit criterium werd ingevuld door 77 deelnemers met een gemiddelde score van 4,4286. Vervolgens keek men naar 'het uitblijven van een succesvol eliminatiedieet', waarop 76 deelnemers antwoordden en een gemiddelde score van 4,4605 gaven. Ten derde bevroeg men 'het doormaken/doorgemaakte anafylactische schok', dit werd beantwoord door 76 personen met een gemiddelde score van 4,6184. 'Een restrictief dieet opgelegd door de ouders' werd ingevuld door 76 deelnemers met een gemiddelde score van 2,8026. De aanwezigheid van 'atopisch eczeem' kreeg een gemiddelde score van 4,1096 en werd ingevuld door 73 deelnemers. Een 'blijvend vermoeden van voedselallergie door de ouders ondanks voldoende bewijzen' werd door 75 deelnemers ingevuld en een gemiddelde score van 3,0267 toegekend. Ook werd er gekeken naar 'een sterk klinisch vermoeden van een IgE-gemedieerde voedselallergie met een negatieve IgE-antilichaam test of met een familiale atopische context' dat door 73 deelnemers werd ingevuld en een gemiddelde score van 3,5754 kreeg. Als voorlaatste werd het criterium 'de uitvoering van een huidpriktest bij jonge kinderen' nagevraagd, waarop 74 deelnemers antwoordden en een gemiddelde score van 3,2027 werd gegeven. Tenslotte bevroeg men het 'klinisch vermoeden van multipele/ernstige overgevoeligheden' dat werd ingevuld door 76 deelnemers met een gemiddelde score van 3,9079.

2.3.3 Finaal nazicht

Het proces zal worden afgerond met een finaal nazicht van de geadapteerde richtlijn door de leescommissie van EBM*Practice*Net en publicatie ervan op ebmpracticenet.be. Deze stap valt echter buiten het doel van deze Manama-thesis.

3. Definitieve richtlijn

Doelgroep

De richtlijn is opgesteld voor zorgverleners in de eerste lijn, ouders en de kinderen en jongvolwassenen met het (vermoeden van) een voedselallergie.

Patiëntenpopulatie

De patiëntenpopulatie van deze richtlijn zijn kinderen en jongvolwassenen van 0-18 jaar met symptomen die een voedselallergie doen vermoeden evenals zij die een verhoogd risico hebben op het ontwikkelen van een voedselallergie.

Klinische vragen

- Zijn preventieve maatregelen nuttig tijdens zwangerschap en borstvoeding?
- Wat zijn de kenmerkende symptomen van voedselallergie bij kinderen?
- Hoe stellen we als huisarts de diagnose van voedselallergie bij kinderen met symptomen?
- Wat is de aanpak in de eerstelijnszorg van kinderen met een voedselallergie?
- Wanneer worden kinderen met voedselallergie verwezen naar een pediater/allergoloog?
- Hoe worden kinderen met voedselallergie opgevolgd door de huisarts?

Kernboodschappen

- Voedselovergevoeligheid verwijst zowel naar voedselallergie als naar voedselintolerantie. Het is bij kinderen een serieuze en mogelijks levensbedreigende aandoening. [6, 7, 8, 9, 11, 14, 16]
- Voedselallergie is een immunologische reactie op voedselallergenen. Het kan worden opgedeeld in IgE-gemedieerde, niet-IgE-gemedieerde en gemengd IgE/niet-IgE-gemedieerde allergie. IgE-gemedieerde reacties komen het meest frequent voor en treden meestal acuut (binnen de 2 uur) op. Niet-IgE-gemedieerde reacties zijn eerder uitgesteld (binnen de 6-48 uur) van aard en zijn zeldzamer. [5, 6, 7, 8, 9, 11, 14, 16]
- Bij een voedselallergie is het mogelijk naast de symptomen een immunologisch mechanisme aan te tonen. Dit wordt in de eerstelijnsgezondheidszorg meestal gedaan door het bepalen van IgE-antilichamen in het serum, in de tweede lijn kan men overgaan tot een huidpriktest of eliminatie-challenge test. [5, 6, 7, 8, 9, 11, 14, 16] (1B)
- Het doel van de behandeling is normale groei en ontwikkeling. [2,12, 13, 14] (1B)
- Regelmatige opvolging van patiënten met voedselallergie is aanbevolen. (1C)

1. Epidemiologie

- Gezien het grote verschil tussen een gediagnosticeerde voedselallergie en een zelf gerapporteerde voedselallergie, is er een overschatting in de prevalentie ervan. Vermoedelijk ligt de eigenlijke prevalentie van voedselallergie tussen 3 en 8% bij kinderen, en 1-3% bij volwassenen. 2, 3, 11, 14, 16

- In ontwikkelde landen wordt een stijgende prevalentie van voedselallergie waargenomen. 2, 7, 11, 14

2. Preventie

Kernboodschap:

- Zowel tijdens de zwangerschap als tijdens de borstvoeding is een gezond en evenwichtig dieet aanbevolen. [1,14]
- Vaste voeding wordt idealiter geïntroduceerd vanaf de leeftijd van 4 maanden en ten laatste op 6 maanden zo correcte substitutie van vitamines in de tussentijd. [18]

- Specifieke voedselantigenen vermijden is niet aanbevolen. [1, 3, 14] (1B) Dit laatste zou mogelijks zelfs verschillende nadelige effecten kunnen hebben op de foetus, zoals slechte foetale groei, inadequate gewichtstoename tijdens de zwangerschap en preterme geboorte.
- Indien het kind een verhoogd risico heeft op voedselallergie, zoals bij een familiale voorgeschiedenis, is het aan te bevelen het kind gedurende minstens de eerste 4 maanden uitsluitend borstvoeding te geven. [14] Zo dit onmogelijk is, kan een gehydrolyseerde melkvoeding overwogen worden [3] (1C), hoewel hierover slechts beperkte evidentie bestaat. [1]
- Een zeer vroege introductie van vaste voeding voor de leeftijd van 17 weken (+/- 4 maanden), verhoogt het risico op het ontwikkelen van allergie. Noch voedingsallergie noch atopie kan echter worden tegengegaan door het verder uitstellen van de introductie van vaste voeding. [18] Het tijdelijk uitstellen van introductie van vaste voeding heeft enkel een gunstige invloed op het ontwikkelen van koemelkallergie. De WHO richtlijnen (http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42590/1/9241562218.pdf?ua=1) bevelen aan vaste voeding te introduceren vanaf 6 maanden. De ESPGHAN (European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition) geeft dan weer aan vaste voeding te introduceren vanaf 4 maanden bij de zuigeling. In de Belgische context kan aanbevolen worden vaste voeding te introduceren vanaf de leeftijd van 4 maanden. (1B)
- Tijdens de lactatieperiode is het vermijden van voedselantigenen (in de voeding van de moeder die borstvoeding geeft of in de fles melk) bij de zuigeling met eczema zonder andere symptomen van voedselallergie niet aangewezen [1] (1C), tenzij dit in verband kan worden gebracht met een bewezen voedselallergie of een sterk vermoeden van voedselallergie. Dan maakt het mijden van het voedingsmiddel waarvoor allergie bestaat deel uit van de behandeling van de zuigeling.
- Het toevoegen van probiotica aan de voeding van de zuigeling zou kunnen beschermen tegen het ontwikkelen van eczema. [4] (2C) Verder onderzoek is aangewezen.

3. Predisponerende factoren

- Jongens hebben een hoger risico op voedselallergie dan meisjes. [3, 16]

- Lage vitamine D waarden zouden een verhoogd risico geven op sensitisatie voor pindanoten. [3] (2B)
- Er is een belangrijke interactie tussen genen en omgevingsfactoren bij het ontstaan van voedselallergie. [3,6] (1B)
- Een voorgeschiedenis van allergie bij ouders, broers en/of zussen is een risicofactor, terwijl de aanwezigheid van een huisdier of oudere broers en/of zussen beschermende factoren zijn voor voedselallergie. [2, 3, 5, 6, 10, 14, 16]
- Een keizersnede zou de kans op het ontwikkelen van een voedselallergie verhogen, doch de evidentie is van lage kwaliteit. [6] (2C)
- De aanwezigheid van ernstig eczeem in de eerste 6 levensmaanden, doet de kans op het ontwikkelen van noten-, melk- en ei-allergie toenemen. [14, 16]

4. Oorzaken van voedselallergie

Kernboodschap:

- In principe kan elk voedingsmiddel dat eiwitten bevat een allergie veroorzaken.[2,6]
- Bij jonge kinderen zijn koemelk, eieren, noten en soja de meest voorkomende allergenen. Bij oudere kinderen zijn dit tarwe, vis, pinda, noten en schaaldieren.[2, 6, 8, 11, 14, 16]

4.1 Koemelk-, tarwe-, gerst- en roggeallergie

- Klinisch de belangrijkste allergieën. [6, 8, 14]
- Symptomen veroorzaakt door deze nutritioneel belangrijke voedingsmiddelen verschijnen meestal een paar weken nadat het voedsel is geïntroduceerd in het dieet.

4.2 Voedingsallergie geassocieerd aan berkenpollenallergie

- Verschillende plantallergenen hebben een erg gelijkaardige structuur aan berkenpollen en zijn gekend als Bet v1-homologen of PR 10 allergenen. Een bekend voorbeeld is dat van het 'oraal allergie syndroom' waarbij bij een aangetoonde berkenpollenallergie vaak ook een reactie op rauwe groenten en fruit ontstaat. [5, 18]
- Noten (zoals hazelnoten en walnoten) en amandelen zijn vaak voorkomende oorzaken van de symptomen. Knolgewassen die symptomen kunnen veroorzaken, zijn onder meer aardappel, wortel, selderij en pastinaak. Andere groenten en vruchten die vaak optreden als allergenen zijn appel, peer, perzik, kiwi, pruim, mango, tomaat en paprika. Af en toe kunnen kruiden ook leiden tot symptomen, met inbegrip van mosterd, karwij, kurkuma, gember en kaneel. [5, 18]
- Door het bereiden van groenten en fruit (langdurig koken en invriezen) verdwijnt de allergeniciteit van PR10 allergenen waardoor het mogelijk is, voor zij die allergisch zijn voor berkenpollen, deze toch te consumeren. [5, 18]

5. Symptomen van voedselallergie

Kernboodschap:

- Er zijn 3 soorten reactiepatronen na blootstelling aan bepaalde allergenen: onmiddellijke reacties, uitgestelde reacties en gecombineerde onmiddellijk-uitgestelde reacties. Deze reacties hebben betrekking tot verschillende orgaansystemen. [5, 6, 7, 8, 10, 14]

5.1 Huidmanifestaties

- jeuk (onmiddellijk of uitgesteld); acute (gelokaliseerde of veralgemeende) urticaria; acuut angio-oedeem; allergische contactdermatitis; flushing; morbiliforme eruptie; atopisch eczeem/erytheem (vertraagde reactie). [5, 6, 7, 8, 10, 14]
- Atopische dermatitis kan worden verergerd door vele factoren, waaronder droge winterlucht, stress en infecties. Gezien atopische dermatitis zich frequent manifesteert in een relapsing-remitting patroon, is het tijdens de kindertijd, de periode waarin veel nieuwe voedingsmiddelen worden geïntroduceerd, een uitdaging om te achterhalen of sommige voedingsmiddelen aan de basis liggen van deze atopische dermatitis. [8]

5.2 Intestinale symptomen

- Anale pruritus; angio-oedeem van de lippen, tong of gehemelte; (koliekachtige) abdominale pijn; braken; diarree; constipatie; nausea; reflux; gestagneerde groei met minstens 1 gastro-intestinaal symptoom; irritabiliteit en voedselweigering bij jonge kinderen. [5, 6, 7, 8, 10, 14]
- Buikpijn, braken, veranderingen in consistentie van de ontlasting, aanhoudend huilen en onrust zijn vertraagde reacties die zeer moeilijk te interpreteren zijn. De frequentie van de stoelgang verschilt sterk tussen individuen. Een normaal patroon voor een zuigeling kan gaan van stoelgang 10 keer per dag tot eenmaal per week (op voorwaarde dat het kind een goede en normale ontwikkeling heeft).[6]
- Alle wijzigingen in de voeding kunnen leiden tot tijdelijke veranderingen in de darmfunctie, hetgeen een normaal verschijnsel is.

5.3 Oftalmologische manifestaties, NKO- en luchtwegsymptomen

- Ogen: jeuk; conjunctivaal erytheem; tranenvloed en peri-orbitaal oedeem. [5, 6, 10, 14]
- Respiratoir:
    - Bovenste luchtwegen: niezen; rhinorroe; neuscongestie; heesheid en laryngeaal oedeem. [5, 6, 10, 14]
    - Onderste luchtwegen: hoest; dyspneu; wheezing; intercostale retractie en druk op de borst. [5, 6, 10, 14]

5.4 Cardiovasculaire symptomen

- Tachycardie; hypotensie; duizeligheid en syncope. [5, 6, 10, 14]

5.5 Andere symptomen

- Voedsel geïnduceerde anafylaxie. [6, 10, 14]
- Denk aan de mogelijkheid van voedselallergie bij onvoldoende respons van de behandeling bij atopisch eczeem, GERD (gastro-oesofageale reflux ziekte), chronische gastro-intestinale symptomen (inclusief chronische constipatie) en failure to thrive. [6, 7, 8, 10, 14]

6. Anamnese

Kernboodschap:

- De eerste en meest belangrijke stap in de diagnose van een voedselallergie is het afnemen van een volledige, algemene en specifieke anamnese. [2, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 14, 16] (1C)
- Het doel van de anamnese is het opsporen van het oorzakelijk allergeen, alsook bepalen welke soort reactie ontstaat en dus welke testen men nadien dient uit te voeren. [3, 6, 5] (1C)

6.1 Algemene anamnese

- Geslacht en huidige leeftijd van het kind
- Roken (inclusief buiten, in de auto, bij de grootouders thuis)

6.2 Gerichte anamnese

- Tekenen en symptomen:
  - Welke waren de waargenomen symptomen?
  - Ernst van de reactie?
  - Tijdsverloop en duur van de reactie?
  - Op welke leeftijd zijn ze begonnen?
- Voedingsmiddel waarop reactie werd vertoond:
  - Welk is het ingenomen voedingsmiddel?
  - Hoeveelheid ingenomen voedingsmiddel?
  - In welke vorm werd het voedingsmiddel ingenomen: rauw, (half)gekookt, gebakken?
  - Cofactoren tijdens inname voedingsmiddel: fysieke inspanning, gelijktijdige alcohol- of NSAID-inname?
- Borstvoeding
  - totale duur van borstvoeding?
  - duur van exclusieve borstvoeding?
  - moment van introductie van aanvullende voeding?

- maternneel dieet?

- Familiale en persoonlijke voorgeschiedenis van atopische ziekten zoals astma en eczeem
- Aanwezigheid van huisdieren

Gebaseerd op de bevindingen van de anamnese voert men nadien een klinisch onderzoek uit met speciale aandacht voor de groei, fysieke tekens van malnutritie en tekens wijzend in de richting van allergie-gerelateerde comorbiditeiten (atopisch eczeem, astma en allergische rhinitis).[6, 7, 8, 9] (1C)

7. Diagnose van voedselallergie

Kernboodschap:

- Ter diagnose van een voedselallergie begint men als huisarts altijd met een uitgebreide anamnese en klinisch onderzoek. [2, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 14, 16] (1C)
- In de eerste lijn gaat men nadien over tot bepaling van de totale IgE-waarde (2C), alsook bepaling van specifieke IgE-antilichamen. [2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 14] (1C)
- Voor bijkomende diagnostische testen of huidpriktesten kan naar een pediater of allergoloog verwezen worden. [5, 6, 7, 11, 14, 16] (1C)

7.1 IgE-gemedieerde reactie

- Een IgE-gemedieerde voedselallergie vereist de onmiddellijke (binnen de 2 uur) aanwezigheid van specifieke symptomen na inname van een bepaald voedingsmiddel, alsook een stijging van dat bepaald specifiek IgE in het serum. [5, 7, 14, 16]
- Bij vermoeden van een IgE-gemedieerde reactie gaat men in eerste lijn over tot onderzoek naar de totale IgE-waarde, alsook naar specifieke IgE-antilichamen via een bloedafname. Gezien na een allergische reactie op een voedingsallergeen, zeker na anafylaxie, het IgE initieel uitgeput geraakt, moet de diagnostiek uitgesteld worden (tot 6 weken na anafylaxie). Indien nodig kan men in tweede lijn een verdere exploratie doen met behulp van huidpriktesten of eliminatie-challenge testen, afhankelijk van het resultaat uit de anamnese, de veiligheid en toepasbaarheid op het kind, de competentie van de gezondheidswerker, de aanwezige faciliteiten en de kostprijs. [3, 5, 6, 7, 8, 9, 11, 14, 16] (1C)

7.1.1 Totale IgE-bepaling (tIgE)

- Als huisarts kan aanbevolen worden bij elk vermoeden van voedselallergie ook het totaal IgE te bepalen bij een bloedonderzoek. Dit om de waarden van sIgE beter te kunnen inschatten. (2C) Bij een heel hoog totaal IgE is namelijk de kans op vals positieve sIgE-waarden groter. De afkapwaarde voor tIgE bedraagt 2 kU/L.
- Bij waarden < 2 kU/L wordt de kans op vals positieven verkleind. De combinatie van deze totale IgE-waarde met een lage eosinofilie en de afwezigheid van eczeem en/of rhinitis, is geassocieerd met een erg lage kans op atopie. (2C)

- Bij waarden > 2 kU/L in combinatie met gestegen specifieke IgE-antilichamen en klinische symptomen na inname van bepaalde voedingsmiddelen is verder onderzoek altijd aangewezen. (2C)

7.1.2 Specifieke IgE-bepaling (sIgE)

- sIgE's zijn nuttig bij de opsporing van het oorzakelijke voedingsmiddel en zouden in eerste lijn routinematig moeten worden gebruikt bij vermoeden van een voedselallergie en zijn indicatief vanaf de leeftijd van 12 maanden. [2, 5, 6, 7, 11 14, 16] (1C)
- De keuze van een bepaald voedingsmiddel dat wordt getest moet gebeuren aan de hand van de anamnese, alsook aan de hand van de voedingsmiddelen die binnen een bepaalde populatie geconsumeerd worden. [7, 8] (1C) Er mogen maximum 6 sIgE's per patiënt per aanvraagbon worden aangevraagd en dit omwille van de huidige terugbetalingscriteria.[19]
- De sensitiviteit van de bepaling van sIgE's ligt hoger dan de specificiteit en dus is deze test sterker in het weerleggen van de voedselallergie, dan in het bevestigen ervan. [3,5,6,7,8,9,11,14,16] (1C)
- Hoe hoger de aangetoonde concentratie sIgE in het bloed, hoe groter de kans op een klinisch significante test (hierbij moet de waarde van het tIgE in rekening gebracht worden, zoals hierboven aangegeven). Per allergeen geldt een verschillende cutoff waarde. Als algemene, indicatieve cutoff waarde kan 0,35 kU/L gehanteerd worden. (2C) Bij waarden kleiner dan 0,35 kU/L, is de kans op een voedingsallergie voor dit specifieke allergeen erg klein, tenzij het een kind jonger dan 12 maanden betreft. Bij waarden groter dan 0,35 kU/L in combinatie met het optreden van symptomen na inname van dat bepaalde voedingsmiddel én gestegen totaal IgE is verder onderzoek in de tweede lijn aangewezen. (2C) Men moet in acht nemen dat een verhoogde concentratie sIgE in afwezigheid van symptomen enkel wijst op een sensitisatie en niet op een klinische allergische reactie. [2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 14] (1C)
- Voornamelijk peuters en schoolgaande kinderen hebben frequent positieve resultaten voor de huidpriktesten en bloedtesten, maar deze hebben geen klinische betekenis in de afwezigheid van symptomen. Zodoende is de afname van sIgE's enkel zinvol bij het ontstaan van symptomen na inname van een bepaald voedingsmiddel waarbij gericht gezocht kan worden naar de sIgE's voor dit voedingsmiddel. [2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 14] (1C)

7.1.3 Huidpriktesten

- Het uitvoeren van huidpriktesten gebeurt altijd in tweede lijn door een allergoloog of pediater. Dit omdat er risico's aan verbonden zijn, zoals het ontstaan van ernstige allergische reacties, die adequaat moeten opgevangen kunnen worden. In de dagelijkse praktijk zijn systemische of anafylactische reacties uitermate zeldzaam bij huidpriktesten en zijn dan meestal geassocieerd aan vis, maar ook aan noten en melk. [5, 6, 7, 14, 16] (1C)
- Huidpriktesten zijn nuttig bij de opsporing van het oorzakelijke voedingsmiddel, maar enkel een positieve huidpriktest geldt niet als diagnose van voedselallergie. De huidpriktesten hebben een hoge negatief predictieve waarde van >95% en eveneens een positief predictieve waarde tot 97% voor voedingsallergie. Bij positief resultaat dient deze test dus verder te worden aangevuld met een eliminatie- en challenge-test. [5, 6, 7, 11, 14, 16] (1C)

- Deze testen hebben als doel lokaal de allergische reactie te reproduceren. [7] (1C)
- Betreffende de huidpriktesten zijn er geen leeftijdsbeperkingen, doch zou er een verminderde huidreactie kunnen optreden bij jonge kinderen. Bij gelijktijdige aanwezigheid van systemische of respiratoire infecties kan de huidreactie tijdelijk toegenomen zijn en kan dit het resultaat beïnvloeden. [7] (2A)
- Het gebruik van antihistaminica moet worden gestopt alvorens men deze test afneemt. [6, 7] (1C)

7.1.4 Eliminatie-test

- Gezien huidpriktesten en specifieke IgE-testen een hoge negatief predictieve waarde hebben maar een lagere specificiteit, dienen deze bij positieve resultaten aangevuld te worden door een eliminatie- en challenge-test. [2, 5, 6, 7, 8, 14, 16] (1B)
- De eliminatie-test geldt niet enkel als diagnostiek voor voedselallergie, maar ook als behandeling. Bij vermoeden van een bepaalde voedselallergie wordt dit voedingsmiddel uit het dieet geschrapt en indien de symptomen verbeteren wordt het dieet verdergezet bij wijze van behandeling. Nadien wordt dit voedingsmiddel in hospitaalmilieu terug geïntroduceerd ter bevestiging van de diagnose. [6, 7] (1B)
- De eliminatie van maximum 2 voedingsmiddelen voor 2-8 weken kan in eerste lijn worden uitgevoerd en gesuperviseerd, op voorwaarde dat er voldoende alternatieven kunnen worden aangereikt voor de geëlimineerde voedingsmiddelen om geen deficiënties te veroorzaken. Zo nodig kan een diëtiste worden ingeschakeld. [5, 6, 7] (1C) Indien er een eliminatie van meer dan twee voedingsmiddelen zou moeten gebeuren, dienen deze patiënten steeds te worden verwezen naar een pediater of allergoloog. (2C)

7.1.5 Challenge-test (OFC)

- De challenge-test geldt als gouden standard in de diagnose van voedselallergie en gebeurt enkel in hospitaalmilieu. Men begint met het aanbieden van een zeer lage dosis van het oorzakelijke voedingsmiddel, dat men dan gradueel optitreert. [5, 7] (1B)
- Deze testen dienen te worden uitgevoerd in de aanwezigheid van getraind personeel, medicatie en het vereiste instrumentarium om de opvang van acute reacties te waarborgen. [2, 5, 6, 7, 14, 16] (1B)
- Is de challenge negatief, dan kan een voedselallergie worden uitgesloten. Is de challenge positief, correleren de symptomen met de anamnese en worden ze ook ondersteund door de laboratoriumonderzoeken, dan kan men de diagnose van voedselallergie stellen.[5] (1B)

7.2 Niet-IgE-gemedieerde reactie

- Een groeiend vermoeden van een niet-IgE-gemedieerde reactie wordt gewekt bij het optreden van vertraagde/uitgestelde symptomen na het eten van soja en tarwe of het drinken van koemelk of sojamelk. Indien hierbij ook een negatieve tIgE-waarde en negatieve sIgE's voor soja, tarwe en koemelk worden gevonden is men nog een stap dichter bij de diagnose.[2,5,6,7,8] (1C)
- Na bovenstaande testen gaat men over tot een eliminatie- en challenge-test. [2, 5, 6, 7, 8, 14, 16] (1B) Vermits deze testen belangrijke (anafylactische) reacties kunnen uitlokken, worden

de eliminatie én challenge altijd door een pediater of allergoloog gecoördineerd en uitgevoerd in een hospitaalmilieu. [2, 5, 6, 7, 8, 14, 16] (1B)

8. Behandeling

Kernboodschap:

- Het doel van de behandeling is het bekomen van een normale groei en ontwikkeling. [13,14]

- Vermijden van voedsel dat ernstige symptomen veroorzaakt is aanbevolen. [13, 14] Als de symptomen licht zijn, hoeft het veroorzakende voedsel niet geëlimineerd te worden.
- Hoewel er groeiende evidentie bestaat dat blootstelling aan voedselallergenen mogelijks een beter alternatief is, is er nog onvoldoende evidentie om dit aan te passen in de klinische praktijk. [13] (1C)
- Bij een dieet waarin bepaalde voedselallergenen vermeden worden, is consultatie bij een diëtiste essentieel om een aangepast voedingsschema op te stellen. [2, 12, 14] (1B)
- Het is aanbevolen in de eerste lijn antihistaminica en zo nodig een adrenaline auto-injector voor te schrijven voor alle kinderen die zich presenteren met een sterk vermoeden op een voedselallergie, gezien er steeds een risico bestaat op accidentele blootstelling. [2,14] Aan zowel ouders als verzorgenden moet advies verstrekt worden over het gebruik van antihistaminica bij milde symptomen en de adrenaline auto-injector bij ernstige symptomen (kortademigheid, respiratoire symptomen, zwelling van de tong en/of lippen met impact op de ademhaling, circulatoire symptomen).[14, 15] (1B)
- Het eerste voorschrift van de adrenaline auto-injector moet opgesteld worden in de tweede/derde lijn, gezien dit impliceert dat de patiënt een ernstige allergische reactie heeft doorgemaakt of at risk is voor een ernstige allergische reactie.
- Te vermijden:
    - Het onnodig volgen van eliminatie diëten. Dit kan gebeuren door een voedselchallenge te laten uitvoeren om de diagnose te bevestigen (zie rubriek diagnose).
    - Het overschakelen van koemelk op een flesvoeding zonder koemelk bij kinderen met enkel darmkrampen zonder andere tekens van IgE/niet-IgE gemedieerde allergie (5,7,14) (1C).
    - Het is niet aanbevolen om allergene voeding te vermijden als mogelijke behandeling bij astma of atopische dermatitis, tenzij deze bewezen geassocieerd zijn aan voedselallergie. [2, 5] (1C) Wanneer deze echter onvoldoende reageren op hun specifieke behandeling, moet eveneens verder onderzoek gebeuren naar een mogelijke onderliggende voedselallergie.

9. Verwijzing

Indicaties voor verwijzing naar een pediater of allergoloog:

- vertraagde groei [6, 10] (1C)

- het doormaken van/ een doorgemaakte anafylactische reactie [6, 7, 10, 11] (1B)
- klinisch vermoeden van multipele of ernstige voedselovergevoeligheden [6] (1C)
- blijvend vermoeden van voedselallergie door de ouders ondanks onvoldoende bewijzen uit de anamnese [6] (1C)
- uitvoeren van laboratoriumonderzoek bij zeer kleine kinderen (2C)
- uitvoeren van huidpriktesten [6] (1B)
- eliminatiedieet van meer dan 2 voedingsmiddelen [6, 10, 11] (1C)
- noodzaak tot volgen van een zeer strikt dieet dat zou kunnen leiden tot deficiënties [6, 10, 11] (1C)
- bevestigde IgE-gemedieerde voedselallergie en gelijktijdige aanwezigheid van astma [6, 10] (1C)
- uitvoeren van een (eliminatie-)challenge test voor zowel IgE- als niet IgE-gemedieerde voedingsallergie [2, 5, 6, 7, 8, 14, 16] (1B)

10. Prognose

- Over het algemeen zullen 1/3 van de kinderen met voedselallergie, afhankelijk van het oorzakelijk voedingsmiddel, hun voedselovergevoeligheid ontgroeien 1 tot 3 jaar na diagnose.
- Allergieën voor melk, ei, tarwe en soja zijn vaak kortdurend, terwijl een allergie voor noten of pinda in 80% van de gevallen en allergie voor vis en schaaldieren in 90% van de gevallen persisteert. [3, 5, 8]
- Zo zal de helft van de kinderen met een koemelkallergie koemelk tolereren op de leeftijd van 2 jaar en 75% op de leeftijd van 3 jaar.
- Wanneer de specifieke IgE waarden initieel hoger zijn, heeft dit een minder gunstige prognose. [3]

11. Follow-up en organisatie van de zorg

- Regelmatige opvolging van patiënten met voedselallergie is aanbevolen. Het is nog onduidelijk of dit jaarlijks of volgens een ander tijdsinterval moet gebeuren, afhankelijk van het voedingsmiddel waarop de patiënt reageert, de leeftijd van het kind en medische comorbiditeiten. [5, 8]

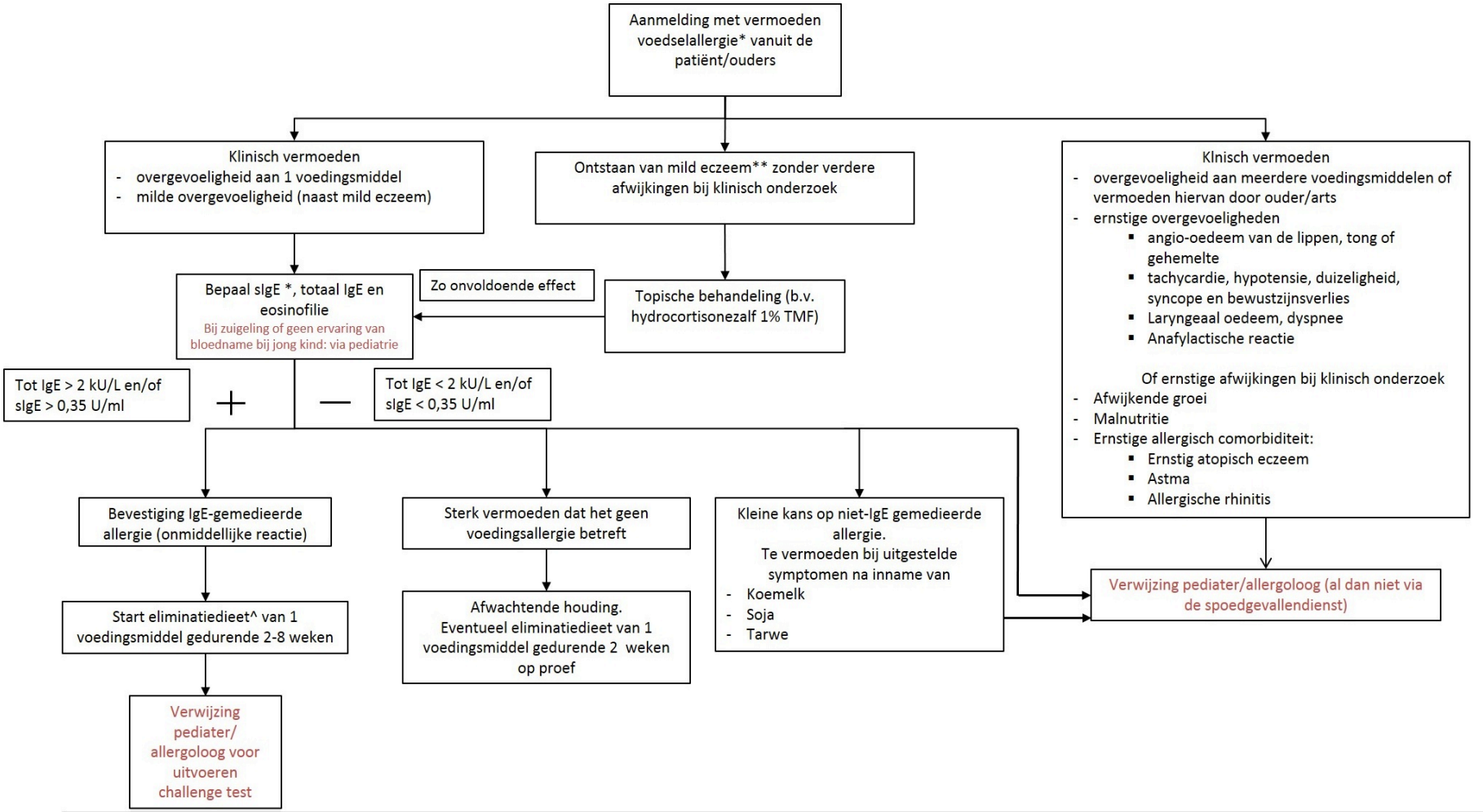
  Voor de klinische praktijk suggereren we het gebruik van volgende handvaten:

  - jaarlijkse herevaluatie bij allergie voor koemelk, ei, soja en tarwe (2C)
  - twee- tot driejaarlijkse herevaluatie bij allergie voor pinda, noten, vis en schaaldieren [17] (2C)
- Bij follow-up van patiënten met een bevestigde diagnose van voedselallergie, hebben huidpriktesten en allergeen specifieke IgE's een hoge negatieve predictieve waarde evenals een hoge sensitiviteit. Het is aanbevolen deze testen uit te voeren bij het vermoeden van tolerantie voor een voedingsallergeen (rekening houdend met de kans op het ontwikkelen van tolerantie zoals aangegeven in de paragraaf 'prognose'). Deze

testen zijn van belang voor de beslissing om, zo deze een gunstige evolutie tonen, een orale voedsel challenge test te laten uitvoeren in een ziekenhuissetting. [8, 17] Deze orale voedsel challenge is de beste test om een onderscheid te maken tussen voedseltolerantie of persisterende voedselallergie. [5] (1C)

- Het wordt aanbevolen om de patiënt evenals de ouders/verzorgers aan te leren hoe de ingrediëntenlijsten/voedselallergenen op voedingsmiddelen geïnterpreteerd moeten worden. Dit om accidentele inname te vermijden. [5, 16] (1C)
- Kinderen met een IgE gemedieerde anafylactische reactie voor kippenei lopen risico op een allergische reactie bij vaccinatie. De adviezen voor vaccinaties zijn als volgt [5, 16] (1C):
    - wel vaccineren voor mazelen, bof, rubella(, varicella): vaccinatie kan bij ernstige ei-allergie gebeuren in ziekenhuismilieu onder toezicht, waar de dosis al dan niet gefractioneerd kan worden toegediend.
    - standaardvaccinatieschema voor kinderen wel uitvoeren (www.bcfi.be).
    - niet vaccineren voor influenza, gezien onvoldoende evidentie.
    - niet vaccineren voor gele koorts/rabiës bij voorgeschiedenis van urticaria, angio-oedeem, allergisch astma of systemische anafylaxie na inname van wit van ei-allergeen.
- Bij persisterende huidafwijkingen ondanks aangepast dieet, wordt verwijzing naar de huidarts aanbevolen. (1B)
- Bij voorgeschiedenis van anafylaxie moet de patiënt samen met de pediater of allergoloog opgevolgd worden. Deze verwijzing kan ook overwogen worden bij andere kinderen met voedselallergie. [5,16] (2C)
- Uiteindelijke doel: alle eliminatiediëten op schoolse leeftijd moeten gebaseerd zijn op een vastgestelde diagnose.

12. Bijhorende flowchart



* Differentieel diagnoses die moeten uitgesloten worden: coeliakie, lactose-intolerantie. Symptomen: zie richtlijn voedselallergie en overgevoeligheid bij kinderen paragraaf 5: symptomen van voedselallergie
** Mild eczeem: TIS-score <3 (Three-Item-Severity (TIS)-score: score van 3 items (roodheid, oedeem/papels, krabeffecten): afwezig = 0, mild = 1, matig = 2, ernstig = 3 (maximale score = 9). TIS-score < 3: mild eczeem, TIS-score 3-5: matig eczeem, TIS-score ≥ 6: ernstig eczeem
^ Als huisarts kan op eigen initiatief een eliminatiedieet van één voedingsmiddel gestart worden indien hierbij essentiële voedingsmiddelen niet geëlimineerd worden. Een challenge test moet steeds gebeuren in een gespecialiseerde ziekenhuisomgeving.

4. Besluit

Door middel van een constructieve samenwerking tussen de onderzoekers onderling, de (co-)promotor en de artsen van de peer review werd de Duodecim richtlijn 'Voedselallergie en hypersensitiviteit bij kinderen' aangepast aan de Belgische context. Er bleek al snel dat de aanbevelingen van de oorspronkelijke Duodecim-richtlijn achterhaald waren en dat er nood was aan een wetenschappelijk correcte herziening. Deze aanpassing gebeurde met behulp van een gestandaardiseerd proces en van peer review. De aanbevelingen zijn bedoeld om de klinische praktijk van Belgische huisartsen omtrent voedselallergie en hypersensitiviteit te verbeteren. De richtlijn zal gepubliceerd worden op EBM*Practice*Net en zal via de Evidence Linker beschikbaar zijn vanuit het Elektronisch Medisch Dossier.

De flowchart betreffende de aanpak van voedselallergie en hypersensitiviteit bij kinderen werd nuttig bevonden door de bevraagde artsengroep, dit kwam zowel naar voren in de enquête als tijdens de verschillende peer reviews. De meerderheid van deze artsen zou de flowchart in de praktijk gebruiken als houvast voor de diagnostiek en verwijzing.

Uit de enquête kan men besluiten dat de criteria 'vertraagde groei bij het kind', 'uitblijven van een succesvol eliminatiedieet', 'doormaken/doorgemaakte anafylactische shock' en 'atopisch eczeem' beschouwd werden als klinisch zeer relevante indicaties om door te verwijzen naar tweede lijn. 'Een blijvend vermoeden van voedselallergie door de ouders ondanks onvoldoende bewijzen', 'een sterk klinisch vermoeden van een IgE-gemedieerde voedselallergie met een negatieve IgE-antilichaam test of met een familiale atopische context', 'de uitvoering van een huidpriktest bij jonge kinderen' en 'klinisch vermoeden van multipele/ernstige overgevoeligheden' werden matig relevant bevonden. 'Een restrictief dieet opgelegd door de ouders' werd beschouwd als een weinig relevant criterium ter verwijzing.

Het was een boeiend proces om de adaptatie van een richtlijn te doorlopen. Het besef groeide dat richtlijnen vaak een consensus zijn en dat het niet vanzelfsprekend is om praktisch hanteerbare aanbevelingen op te maken. Het is belangrijk de toelichting tot de aanbeveling en de achterliggende evidentie grondig te bekijken.

Met de komst van het internet is het veel gemakkelijker geworden informatie te delen met een groot publiek, toch is het vaak moeilijk om als huisarts de weg te vinden tussen de vele online bronnen. Het lanceren van EBM*Practice*Net was daarom een zeer bruikbaar initiatief.

5. Discussie

Het opstellen van een wetenschappelijk correcte richtlijn is een arbeidsintensieve bezigheid gebleken. De stappen doorheen het gehele proces vergen veel aandacht en onderbouwing. De transparantie in de totstandkoming van een richtlijn draagt in grote mate bij aan de geloofwaardigheid en bruikbaarheid ervan. Hieronder worden de sterktes en zwaktes van deze masterproef toegelicht.

Sterktes:
De grote sterkte van deze masterproef is de concrete uitwerking van een praktijkgerichte richtlijn die voor alle huisartsen beschikbaar zal zijn.
Daarenboven werd door de twee onderzoekers onafhankelijk onderzoek verricht voor de literatuurstudie en de ADAPTE procedure[1].
We hadden het geluk beroep te kunnen doen op een volwaardig en gevarieerd expertenpanel van het UZ Leuven. Samen met de literatuurstudie leverde dit een enorme meerwaarde aan de bekomen aanbevelingen op.
De artsen die waren gekozen om deel te nemen aan de peer review waren volstrekt ad random, behoudens de eerste presentatie in onze eigen seminariegroep te Leuven. Dit geeft meteen aan dat er met een kritische kijk naar de richtlijn en flowchart is gekeken zonder bevooroordeeld te zijn geweest.

Zwaktes:
In de literatuurstudie werd als exclusiecriterium de taal gebruikt waardoor mogelijks interessante literatuur niet gevonden werd.

Tijdens het herlezen van de richtlijn door onze promotor werd duidelijk dat sommige informatie reeds achterhaald was. Al van bij de start werd aangegeven dat voedselallergie een onderwerp in constante beweging is waardoor dit beleid zeer moeilijk in richtlijnen te gieten is.

In de enquête werden ook enkele beperkingen ondervonden. Eerst en vooral was de formulering van de verschillende verwijzingscriteria niet echt duidelijk en vaak dubbelzinnig. Dit kunnen we ook concluderen uit de discrepantie tussen het aantal deelnemende artsen, namelijk 96, en aantal artsen dat effectief al de criteria scoorden, namelijk 73-77. Hierdoor kunnen we ons dus afvragen in hoeverre we conclusies kunnen trekken uit de score van de artsen. Omdat de enquête enkel werd verdeeld via het internet aan een niet nader te bepalen grote groep huisartsen en HAIO's, kunnen we de procentuele deelname van de artsen niet berekenen. De enquête werd voor 75% ingevuld door HAIO's met een duidelijk overwicht naar het vrouwelijke geslacht. Mogelijks waren ze meer geneigd positief te scoren en feedback te geven omdat ze beide onderzoekers kennen en kan dit gegeven een invloed hebben gehad op de resultaten. De relatief jonge leeftijd van de deelnemende artsen is ook zeker en vast een beperking daar er op dergelijke leeftijd een gebrek aan praktijkervaring heerst.
De enquête en peiling naar de flowchart was dus louter een steekproef. Verder onderzoek bij grotere artsengroepen is bijgevolg onontbeerlijk om meer statistisch significante besluiten te trekken.

Tijdens het één jaar durende praktijkproject heb ikzelf slechts één maal de kans gekregen om de flowchart zelf in eigen praktijk te toetsen. Dit zou kunnen wijzen op het feit dat ouders inderdaad sneller geneigd zijn om bij zulke problemen onmiddellijk een pediater te raadplegen.

Dankzij deze thesis heb ik wel geleerd kritischer om te springen met het volgen van richtlijnen en zeker eerst hun bronnen te bekijken alvorens de aanbevelingen blindelings over te nemen.

6. Dankwoord

In de eerste plaats wil ik mijn collega HAIO Karen Ferson, promotor Dominique Bullens en co-promotor Sabine De Weirdt bedanken voor de enthousiaste samenwerking.
Verder wens ik mijn partner, mijn familie en mijn praktijkopleider te bedanken voor de feedback en de steun.

7. Referenties

1. The Adapte Collaboration (2009). The Adapte Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. 2010. Beschikbaar via: http://www.g-i-n.net.
2. AGREE Next Steps Consortium (2009). The AGREE II Instrument [Electronic version]. Retrieved 10/4/2014, from http://www.agreetrust.org
3. http://www.gradeworkinggroup.org/intro.htm
4. Delvaux N, Van de Velde S, Philips H, Van Royen P, Vanschoenbeek J.'Adaptatie Duodecim Richtlijnen': Handboek voor Haio's over de inhoudelijke en contextuele aanpassing van Duodecim Richtlijnen op EBMPracticeNet.be. Versie 2. Februari 2013.
5. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: report of the NIAID-sponsored expert panel. J Allergy Clin Immunol. 2010 Dec;126(6 Suppl):S1-58.
6. Centre for Clinical Practice. Food allergy in children and young people. Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings. London (UK): National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2011 Feb. 28 p. (Clinical guideline; no. 116)
7. Longo G, Berti I, Burks AW, Krauss B, Barbi E. IgE mediated food allergy in children. Lancet. 2013 Nov 16;382(9905):1656-64.
8. M. Jutel, N. G. Papadopoulos, H. Gronlund et al. Recommendations for the allergy management in the primary care. Allergy 2014; 69: 708-718.
9. Gupta RS, Dyer AA, Jain N, Greenhawt MJ. Childhood food allergies: current diagnosis, treatment, and management strategies. Mayo Clin Proc. 2013;88(5):512-26
10. Bergmann MM, Caubet JC, Boguniewicz M, Eigenmann PA. Evaluation of food allergy in patients with atopic dermatitis. J Allergy Clin Immunol: In Practice 2013;1:22-8.
11. Sicherer S, Sampson H. food allergy epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment . J Allergy Clin Immunol. 2014 Feb;133(2):291-307
12. Soares-Weiser K, Takwoingi Y, Panesar SS et al. Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. The diagnosis of food allergy: a systematic review and meta-analysis. Allergy 2014; 69: 76–86.
13. Consultation and referral guidelines citing the evidence: how the allergist/immunologist can help. Milwaukee (WI): American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI); 2011 Feb.

8. Bijlagen

1 – Grading overzicht

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