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'

Auteur: Karen Ferson

Promotor: Prof. Dr. Dominique Bullens

Copromotor: Dr. Sabine De Weirdt

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde

KATHOLIEKE UNIVERSITEIT LEUVEN

Dankwoord

Deze thesis is tot stand gekomen dankzij de goede ondersteuning van mijn promotor Prof. Dr. Dominique Bullens en mijn copromotor Dr. Sabine De Weirdt. Daarnaast wil ik ook Ann-Sophie Odeurs bedanken voor de goede samenwerking bij het opstellen van de geadapteerde richtlijn en de flowchart. Daarnaast wens ik ook mijn vriend Dimitri Renmans te bedanken voor zijn hulp bij de statistische analyse van de enquêtegegevens, zijn steun en begrip. Ik wil ook graag mijn familie en vrienden bedanken voor het nalezen en de steun die ik van hen gekregen heb.

Abstract

ICPC: A92 (allergie/allergische reactie nao); D99 (andere ziekte spijsverteringsorganen)

Doel
De richtlijn 'voedselallergie en overgevoeligheid bij kinderen', gepubliceerd op EBMPracticeNet, aanpassen aan de Belgische zorgcontexten het opstellen van een flowchart voor de aanpak van een vermoeden van voedselallergie bij kinderen ter implementatie in de huisartsenpraktijk.

Onderzoeksvragen
De richtlijn werd aangepast aan de hand van zes klinische vragen werden opgesteld door twee onderzoekers. De volgende vragen worden in deze thesis verder uitgewerkt: 'Zijn preventieve maatregelen nuttig tijdens zwangerschap en borstvoeding?,' 'Wat is de aanpak in de eerstelijnszorg van kinderen met een voedselallergie?' en 'Hoe worden kinderen met voedselallergie opgevolgd door de huisarts?'. De overige klinische vragen worden besproken in de thesis van Ann-Sophie Odeurs.

Methode
De adaptatie van deze richtlijn gebeurt volgens een strikte procedure uitgewerkt in het 'handboek adaptatie duodecimrichtlijnen', gebaseerd op de "Adapte Manual and Resource Kit" (1). Aan de hand van de vooropgestelde klinische vragen, werden belangrijke internationale databanken (G-I-N, guideline.gov, Evidence.nhs.uk, Trip database…) geconsulteerd voor het zoeken naar relevante richtlijnen.
De weerhouden richtlijnen werden gescreend en geëvalueerd met de 'AGREE II'-tool (2). Daarnaast werd een verdere literatuurstudie gedaan op pubmed, cochrane en in het tijdschrift Pediatrics. Het voorgaande proces werd samengevat in een gestandaardiseerde Excel matrix.
Dit geheel werd nagelezen door de leescommissie van EBMPracticeNet, dewelke besloot tot een mineure adaptatie van de oorspronkelijke Duodecim richtlijn.
Tijdens de implementatiefase werd de bekomen eerste versie van de geadapteerde richtlijn getoetst in een seminariegroep en in een expert-panel, bestaande uit artsen gespecialiseerd in de allergologie en dermatologie aan de hand van een PowerPoint presentatie. Een flowchart bedoeld voor het beleid omtrent voedselallergie bij kinderen door de huisarts werd uitgewerkt. Deze werd getoetst aan de hand van een enquête bij Vlaamse huisartsen via de website van het Interuniversitair Centrum voor Huisartsen in Opleiding (ICHO), een presentatie voor de seminariegroep en een expert-panel en op de Leuvense dagen huisartsgeneeskunde 'thema pediatrie'.

Resultaten
Uiteindelijk werden twee richtlijnen en 18 artikels weerhouden. Op basis van de opgestelde Excel matrix werd de oorspronkelijke richtlijn aangepast en geconcretiseerd tot de huidige versie zoals terug te vinden in deze thesis en op de website van EBMPracticeNet (www.ebmpracticenet.be). Een initiële flowchart voor het beleid bij (het vermoeden van) een voedselallergie bij kinderen van 0-18 jaar werd opgesteld gebaseerd op de gegevens uit de weerhouden richtlijn en de recente literatuur. Deze werd stap voor stap aangepast met de de feedback uit de peer review en de enquête als leidraad.

Discussie
Het adapteren van de Duodecim richtlijn over voedselallergie en overgevoeligheid bleek nuttig en noodzakelijk. Door het vergelijken met andere richtlijnen, maar eveneens met recente informatie uit meta-analyses, randomised controlled trials (RCT) en de gekregen feedback, werd een aangepaste, verfijnde en verduidelijkte versie van de Duodecim richtlijn bekomen, aangepast aan de Belgische zorgcontext.

Inhoud

Dankwoord 1

Abstract 2

Inhoud 3

1. Inleiding 4

2. Methodologie 5

2.1 Doelstelling 5

2.2 Het ADAPTE Proces 5

Fase 1 - Screeningsfase 5

Fase 2 - Adaptatiefase 8

Fase 3 - Implementatiefase 8

3. Resultaten 11

Fase 1 - Screeningsfase 11

Fase 2 - Adaptatiefase 22

Fase 3 - Implementatiefase 33

4. Discussie 43

5. Conclusie 44

6. Referenties 45

7. Bijlagen 46

Bijlage 1: mededeling onderwerp 46

Bijlage 2: samenvattende tabel GRADE 47

1. Inleiding

Voedselallergie en overgevoeligheid bij kinderen is een problematiek waarmee het merendeel van de huisartsen minder vertrouwd is. Zeker op zuigelingenleeftijd, maar ook bij het oudere kind is voedselallergie een pathologie die niet mag onderschat worden en waarin een correcte begeleiding vanuit de eerste lijn essentieel is.

Deze masterthesis heeft dan ook tot doel het aanpassen van de richtlijn 'voedselallergie en overgevoeligheid bij kinderen'(gepubliceerd op www.ebmpracticenet.be) aan de Belgische zorgcontext. Deze adaptatie kadert in een groter opzet om verschillende Duodecim richtlijnen, overgenomen vanuit Finland, aan te passen aan de Belgische zorgcontext. Dit naar aanleiding van het initiatief van het Rijksinstituut voor Ziekte- en Invaliditeitsverzekering (RIZIV) in 2010 om in een elektronisch platform te voorzien, waar materiaal gebaseerd op *evidence based medicine* beschikbaar wordt gesteld aan de Belgische zorgverlener. Dit platform bevat momenteel een duizendtal richtlijnen ontwikkelt door de Finse artsenvereniging Duodecim.

Ik engageerde mij samen met Ann-Sophie Odeurs, een mede HAIO (huisarts in opleiding) voor het aanpassen van deze richtlijn naar de Belgische zorg-context. Tijdens dit proces van adaptatie hebben we ons toegelegd op het ontwikkelen van een richtlijn die praktisch is in gebruik in de eerste lijn. Daarnaast hebben we ons gericht op het ontwikkelen van een flowchart die nuttig kan zijn in de beleidvorming van de huisarts bij een kind met het vermoeden van een voedselallergie.

De kwaliteit van dit gehele proces werd bewaakt door de supervisie van onze promotor en copromotor, evenals van een leescommissie.

In het eerste deel van de thesis wordt de methodologie uitgewerkt, in het hoofdstuk resultaten wordt het adaptatieproces weer gegeven, de flowchart en de richtlijn voorgesteld en de enquête resultaten besproken, om uiteindelijk te eindigen met de discussie en de conclusie.

In bijlage 1 is de mededeling van het onderwerp voor deze thesis terug te vinden. Voor de implementatiefase van deze masterproef was geen aanvraag bij de ethische commissie nodig.

2. Methodologie

2.1 Doelstelling

Het voornaamste doel van deze thesis is de bestaande richtlijn 'voedselallergie en overgevoeligheid bij kinderen' aan te passen aan de Belgische zorgcontext, gebaseerd op de recente wetenschappelijke literatuur. Hieraan wordt eveneens een praktijkproject gekoppeld waarin de toepasbaarheid van de richtlijn in de dagelijkse praktijk wordt getest aan de hand van een flowchart. De definitieve versie van de richtlijn is terug te vinden onder resultaten, stap 7, tabel 8.

2.2 Het ADAPTE Proces

De adaptatie van deze richtlijn gebeurt volgens een strikte procedure uitgewerkt in het 'handboek adaptatie duodecimrichtlijnen'(3) om de adaptatie van de uiteenlopende richtlijnen zo uniform mogelijk te maken. De procedure werd gebaseerd op de 'Adapte Manual and Resource Kit'(1). Deze methode omvat drie verschillende fasen: een screeningsfase, een adaptatiefase en een implementatiefase. De verschillende fasen worden opgedeeld in een totaal van tien te doorlopen stappen.
Deze fasen en stappen worden systematisch doorlopen en zullen in het verdere verloop van de thesis nader worden toegelicht alvorens te worden toegepast.
Een matrix in Excel, met vooraf aanwezig sjabloon, vat al deze fasen samen op een gestandaardiseerde wijze.

Fase 1 - Screeningsfase

Deze fase wordt opgedeeld in 6 opeenvolgende stappen, dewelke verder in de thesis uitgewerkt worden:

- Stap 1. Definieer de scope van de aanbevelingen die gescreend /geadapteerd worden en specifieer de PIPOH-elementen
- Stap 2: Zoek naar relevante richtlijnen
- Stap 3: Screen gevonden richtlijnen
- Stap 4: Waardeer geselecteerde richtlijnen
- Stap 5: Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie
- Stap 6: Nazicht door leescommissie

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

In deze stap worden een aantal (sub-)thema's geselecteerd waarvoor een vergelijking met andere richtlijnen kan gemaakt worden. Dit wordt vertaald in een PIPOH:

- P: patient population / disease characteristics
- I: intervention(s) of interest
- P: professionals targeted by the guideline
- O: outcomes and endpoints to be taken into consideration
- H: healthcare setting and context

Op basis van deze PIPOH's worden klinische vragen geformuleerd die gebruikt worden in de zoektocht naar relevante richtlijnen.

Stap 2. Zoek naar relevante richtlijnen

De gedefinieerde klinische vragen vormen de basis voor een systematische zoekstrategie.

De inclusiecriteria zijn: richtlijnen die voedselallergie of voedselovergevoeligheid behandelen in de populatie van 0-18 jaar en die een antwoord bieden op de klinische vragen. De redenen voor exclusie zijn de volgende: richtlijnen ouder dan 5 jaar, richtlijnen in een andere taal dan het Nederlands, Frans of Engels en richtlijnen die geen antwoord gaven op de opgestelde klinische vragen.

De systematische zoekopdracht werd uitgevoerd in verschillende internationale databanken: G-I-N (www.g-i-n.net), NGC (www.guideline.gov), NHS guideline finder (www.evidence.nhs.uk), TRIP database (www.tripdatabase.com) en relevante Belgische en Nederlandse bronnen HGR-CSS (www.hgr-css.be), Minerva (www.minerva-ebm.be), Riziv (www.riziv.fgov.be), BCFI (www.bcfi.be), FOD volksgezondheid (www.health.belgium.be), NHG (www.nhg.org) en artsennet (www.artsennet.nl).

Stap 3. Screen gevonden richtlijnen

In deze stap gebeurt een eerste screening van de gevonden richtlijnen. De procedure uitgewerkt in het handboek adaptatie duodecimrichtlijnen adviseert om hoogstens 5 à 7 richtlijnen te weerhouden voor deze eerste screening. Van de richtlijnen gevonden in stap 2 werden er daarom 7 weerhouden voor een eerste screening. Deze 7 richtlijnen werden bekomen op basis van een eerste ruwe inschatting van het antwoord die deze richtlijnen geven op de opgestelde klinische vragen, waarbij richtlijnen van organisaties met een gekende hoge kwaliteit primeerden.

Stap 4. Waardeer geselecteerde richtlijnen

Stap 4.1 Evalueer richtlijnen met AGREE II

In een volgende stap werden op basis van het AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II) instrument (2) de weerhouden richtlijnen gewaardeerd. Dit werd door beide onderzoekers onafhankelijk gedaan.
Het AGREE II instrument is een hulpmiddel om de kwaliteit van een specifieke richtlijn te beoordelen. Dit gebeurt aan de hand van 23 items binnen de volgende 6 domeinen: 'onderwerp en doel', 'betrokkenheid van belanghebbenden', 'methodologie', 'helderheid en presentatie', 'toepassing' en 'onafhankelijkheid van de opstellers'. Aan elk item wordt een score toegekend op een schaal van zeven punten waarbij 1 gelijk staat aan zeer oneens en 7 aan zeer eens. De score is afhankelijk van de volledigheid en de kwaliteit van de verslaggeving. Een score 1 wordt bijvoorbeeld gegeven wanneer er zeer slecht gerapporteerd is of wanneer geen relevante informatie beschikbaar is, terwijl een score 7 wordt gegeven wanneer aan alle criteria en overwegingen wordt voldaan. Naast deze 23 items, zijn er nog 2 items waarbij de onderzoeker een algemeen oordeel geeft over de kwaliteit van de richtlijn en aangeeft of de richtlijn kan aanbevolen worden voor gebruik.

In het adaptatie-proces van de duodecimrichtlijn kan aan de hand van het AGREE II instrument bepaald worden of de weerhouden richtlijnen in stap 3 al dan niet als basis gebruikt kunnen worden voor de verdere adaptatie.

Stap 4.2 Inventariseer inhoud van de aanbevelingen

Aan de hand van de matrix wordt zowel voor de duodecimrichtlijn als voor de weerhouden richtlijnen voor iedere klinische vraag een overzicht gemaakt betreffende de kernboodschappen uit de richtlijn, de graad van aanbeveling en de onderliggende evidentie.

Stap 4.3 Waardeer aanbeveling op courantheid

Aansluitend wordt voor de verschillende klinische vragen nagegaan of de literatuur waarop de aanbevelingen zijn gebaseerd nog up-to-date is. Vandaar dat er eveneens gezocht wordt naar de meest recent verschenen literatuur over dit onderwerp.

Dit gebeurt volgens een watervalprocedure. In de eerste plaats wordt voor elk van de besproken klinische vragen een PICO opgesteld om de zoektocht systematisch te kunnen uitvoeren. PICO staat voor:

- Patient: definitie van de patiëntenpopulatie
- Intervention: over welke interventie (of diagnostische test) gaat de klinische vraag
- Comparison: waarmee wordt vergeleken
- Outcome: omvat uitkomst voor de patiënt(vb. genezing) zowel als uitkomst van het systeem (vb. praktijkverschillen) en uitkomst voor de gezondheidszorg (daling in incidentie van een ziekte)

Daarna wordt aan de hand van elk van de PICO's de database van Cochrane doorzocht. Voor elk van de klinische vragen worden een of meerdere systematische reviews uit deze database weerhouden.

Daarna wordt verder gezocht in de database van Pubmed en in het tijdschrift Pediatrics voor bijkomende recente literatuur. Naast het gebruik van de PICO's wordt de zoekopdracht verder verfijnd door een beperking op te stellen op het gebied van de publicatiedatum (artikels van 2010 of ouder) en publicatietype (voorkeur voor 'systematic reviews' en 'randomised controlled trials' (RCT)).

Stap 4.4 Waardeer aanbevelingen op samenhang

In deze stap wordt de samenhang van de aanbeveling gewaardeerd aan de hand van de volgende 3 criteria: 'is de zoekstrategie consistent met de klinische vraag', 'is er consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten' én 'is er consistentie tussen de samenvatting van de *evidence* en de formulering van de aanbeveling?'.

Stap 4.5 Waardeer aanbevelingen op toepasbaarheid

Vervolgens wordt nagekeken of de inhoud van de richtlijn, zoals die geanalyseerd werd in de vorige stappen, ook van toepassing is op de Belgische zorgcontext. Ook hier wordt dit voor iedere klinische vraag afzonderlijk bepaald en samengevat in een tabel in de Excel matrix.

Stap 5. Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie

Voor de verdere adaptatie van de Duodecim richtlijn vormen de weerhouden richtlijnen de basis in combinatie met de recente literatuur zoals weerhouden in stap 4.3.

Stap 6. Nazicht door leescommissie

De laatste stap in de screeningsfase bestaat uit een nazicht van de verzamelde gegevens in de matrix van stap 1 tot en met stap 5. Dit nazicht gebeurt door een leescommissie van EBM*Practice*Net, in dit geval door Prof. Dr. R. Vander Stichele.

Fase 2 - Adaptatiefase

Stap 7. Eerste versie opmaken

Om een eerste versie van de geadapteerde richtlijn te maken, werd vertrokken vanuit de structuur en stijl van de originele Duodecimrichtlijn. Deze stap werd uitgevoerd tijdens de maanden juli en augustus 2014. De aanbevelingen werden geadapteerd op basis van de weerhouden richtlijnen en literatuur en nadien kritisch beoordeeld door de promotor van deze thesis Prof. Dr. Dominique Bullens. Iedere geadapteerde aanbeveling krijgt tevens een GRADE (4) toegekend. Dit systeem kent een gradatie toe van zowel de kwaliteit van het bewijs (A – C) als de graad van aanbeveling (1 - 2). Op die manier wordt op uniforme wijze een inzicht verkregen in zowel de sterkte van de aanbeveling als in de kwaliteit van de onderliggende evidentie. Een samenvattende tabel van het GRADE-systeem is terug te vinden in bijlage 2.

Fase 3 - Implementatiefase

Stap 8. Peer review

De richtlijn zoals opgesteld in de voorbije stappen, werd voorgelegd aan een seminariegroep en een panel van experten. Nadien werd de richtlijn eveneens getoetst op de Leuvense dagen huisartsgeneeskunde, thema pediatrie in december 2014.

Vooraleer de richtlijn voor te leggen aan de groep van gebruikers, werd beslist dat het praktijkproject tweeledig zou zijn. Vooreerst zou een flowchart worden gekoppeld aan de richtlijn, als houvast voor huisartsen bij contact met een (vermoeden van) voedselallergie. Bovendien zou de toepasbaarheid van de richtlijn en de opgestelde flowchart getoetst worden aan de hand van een enquête bij huisartsen en huisartsen in opleiding. Dit wordt besproken in stap 9.

De eerste peer review gebeurde op 16/9/2014 in het seminarie van Dr. Ann Van Damme. De leden van de seminariegroep kregen op voorhand de tekst van de richtlijn doorgestuurd zodat deze reeds kon doorgenomen worden. Tijdens het seminarie zelf werd de richtlijn via een PowerPointpresentatie voorgesteld en werd feedback gevraagd aan de HAIO's (huisartsen in opleiding) en de STACO (stagemeester coördinator) Ann Van Damme.

Nadien werd op 23/10/2014 een presentatie gegeven over de richtlijn en de achterliggende methodologie voor en panel van experts (allergologen, pediaters en dermatologen). In aansluiting van deze presentatie werd een discussie gestart waarbij heel wat interessante feedback naar voren kwam, enerzijds met betrekking tot de richtlijn en anderzijds met betrekking tot de flowchart.

Een laatste peer review gebeurde tijdens de presentatie op de Leuvense dagen huisartsgeneeskunde, thema pediatrie georganiseerd voor huisartsen op 5 december 2015. Dit gebeurde tijdens de werkgroep 'voedingsallergie bij kinderen… Eerste, tweede, derde lijn'.

Voor de presentatie die hier gebeurde, werd gekozen om een aantal casussen van voedselallergie en voedselovergevoeligheid uit de afgelopen maanden in de huisartsenpraktijk naar voren te brengen. Tijdens het opstellen van de casussen en het toepassen ervan op de flowchart, werden nog een aantal kleine aanpassingen gedaan aan de flowchart vooraleer ze werd voorgesteld tijdens de Leuvense dagen. Dit viel binnen het verwachtingspatroon van het expertpanel die reeds het advies gaf de flowchart aan te passen op basis van concrete casussen.

De presentatie gebeurde in de aanwezigheid en met de ondersteuning van de promotor van deze thesis. Ze was er vooral op gericht om de inmiddels aangepaste flowchart te toetsen bij het huisartsenpubliek. Het opzet

van de presentatie was uitzoeken in welke mate de aanwezige huisartsen een systematische manier van anamnese hanteerden 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. Dit gebeurde op een interactieve manier waarbij in 3 verschillende groepen van telkens vijftien tot twintig huisartsen gepeild werd naar hun anamnese, hun aandachtspunten bij klinisch onderzoek en het beleid dat ze zouden opstellen. Daarna werd de flowchart getoond waarop de casussen werden toegepast. Er werd nagegaan of het beleid dat initieel door de aanwezige huisartsen werd aangegeven overeenkwam met het advies dat geformuleerd werd via de toepassing van de flowchart.

De gebruikte casussen kunnen opgevraagd worden bij de auteur van deze thesis.

Stap 9. Formuleren van praktijkconsensus

Stap 9.1 Opstellen van de flowchart

Om voor huisartsen een betere houvast te creëren in hun beleid bij het vermoeden van een voedselallergie, werd een flowchart opgesteld. Zoals in stap 8 vermeld, werd deze opgesteld voor de peer review en telkens aangepast volgens de opmerkingen van de verschillende groepen, om tot het eindresultaat te komen zoals terug te vinden in het onderdeel resultaten in stap 9.1. Bij het opstellen van de flowchart werd voornamelijk gefocust op de beslissing om het kind met het vermoeden van een voedselallergie in eigen beheer te behandelen als huisarts of het doorsturen. Gezien de lage incidentie van voedselallergie kan dit een belangrijke tool zijn voor de huisarts in het besliskundig proces.

Stap 9.2 Enquête als project

Gelijktijdig met de verschillende stappen van de peer review, werd een enquête gepubliceerd via de website www.thesistools.com op 13/10/2014 om naar de mening van verschillende huisartsen en huisartsen in opleiding (HAIO) in Vlaanderen te peilen op het vlak van verschillende topics uit de richtlijn betreffende voedselallergie en overgevoeligheid bij kinderen. Deze enquête stond gedurende een maand online en werd verspreid via de website van het ICHO (Interuniversitair Centrum voor HuisartsenOpleiding) en via mail binnen de LOK-groep (Lokale Kwaliteitsgroep) in Herent en Overijse.

De volledige vragenlijst van de enquête kan opgevraagd worden bij de auteur van deze thesis.
De algemene vragen in de enquête peilen naar de leeftijd, het geslacht, het statuut (huisarts of HAIO), de aard van de praktijk waarin men werkzaam is en of alternatieve geneeswijzen worden toegepast in de praktijk. Hierdoor krijgen we een algemeen beeld over het profiel van de artsen die de enquête hebben ingevuld. Het idee achter het navragen van het al dan niet toepassen van alternatieve geneeswijzen is het nagaan of deze artsen dan ook een andere benadering hebben bij het diagnosticeren en behandelen van voedselallergie.

Daarna werden aan de deelnemers van de enquête verschillende klinische situaties voorgelegd waarbij door hen op een schaal moest worden aangegeven of ze deze klinische situaties al dan niet klinisch relevant vinden op het vlak van diagnostiek, behandeling en verwijzing bij voedselallergie of voedselintolerantie. Zo werd een inzicht verkregen in welke klinische situaties voor de huisarts relevant zijn in hun besliskunde.

In een laatste deel van de enquête werd de flowchart in zijn initiële vorm (na minieme aanpassingen op basis van de eerste peer review in de seminariegroep) voorgesteld aan de deelnemers. Daarbij werd gepeild naar het al dan niet praktisch in gebruik zijn van de flowchart in de dagelijkse praktijk, welke opmerkingen ze hierbij hebben en of het al dan niet relevant is leeftijdscategorieën toe te voegen aan de flowchart. Daarnaast werd in twee open vragen gepeild naar de drie belangrijkste symptomen om de diagnose van voedselallergie te stellen en welke de drie belangrijkste criteria zijn om iemand met (het vermoeden van) een voedselallergie te verwijzen naar een pediater of allergoloog.

9.3 Analyse van de enquêteresultaten

De analyse van de enquête gebeurde met behulp van het softwareprogramma Epi Info™7, een programma voor onder meer het uitvoeren van data-analyses. De resultaten van de analyse werden vervolgens in Excel geëxporteerd voor het opstellen van tabellen en grafieken.

Een algemene descriptieve analyse van de respondenten werd uitgevoerd om de representativiteit van de enquête te testen. Voor de vragen aangaande de relevantie van verschillende klinische situaties in het besliskundig proces bij het vermoeden van een voedselallergie, werd voor elke situatie een gemiddelde genomen dat kon variëren tussen 1 en 5 (1: helemaal niet klinisch relevant; 5: zeer klinisch relevant).

Er werd ook gepeild naar de gebruiksvriendelijkheid van de flowchart en tot slot werden enkele open vragen gesteld betreffende aanwijzingen voor het vermoeden van een voedselallergie bij kinderen en de criteria die de respondenten hanteren om een patiënt al dan niet door te verwijzen.

3. Resultaten

Fase 1 - Screeningsfase

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

De (sub-)thema's die werden gekozen voor het opstellen van de PIPOH's zijn de volgende:

- Preventieve maatregelen voor voedselallergie
- Behandeling van kinderen met voedselallergie, niet-medicamenteus en medicamenteus
- Follow-up door de huisarts

De respectievelijke bijhorende PIPOH's en hun klinische vragen zijn de volgende:

P Moeder en baby gedurende de zwangerschap en borstvoeding
I Aangepast dieet (vermijden van antigenen) voor moeder, exclusieve borstvoeding gedurende 4-6 maanden voor baby, *Lactobacillus rhamnosus GG* probiotica
P Huisartsen
O Vermijden van voedselallergie/hypersensitiviteit bij jonge kinderen
H Primaire gezondheidszorg in de huisartsenpraktijk

Bijhorende klinische vraag: Zijn preventieve maatregelen nuttig tijdens zwangerschap en borstvoeding?

P Kinderen met bewezen voedselallergie
I Eliminatiedieet en controle van het dieet met betrekking tot alternatieve nutriënten; antihistaminica bij symptomen; instructies voor gebruik van adrenaline-auto-injector indien voorgeschiedenis van ernstige allergische reactie
P Huisartsen
O Symptomen van voedselallergie vermijden en een normale groei en ontwikkeling van het kind mogelijk maken
H Primaire gezondheidszorg in de huisartsenpraktijk

Bijhorende klinische vraag: Wat is de aanpak in de eerstelijnszorg van kinderen met voedselallergie?

P Kinderen met bewezen voedselhypersensitiviteit
I Opvolgen groeicurve; normaal vaccinatieschema; toewerken naar zo normaal mogelijk dieet; herevaluatie op 5-jarige leeftijd; herevaluatie door de specialist; voorschrijven en opvolgen van antihistaminica-gebruik en epipen
P Huisartsen
O Eliminatie-dieet op schoolleeftijd alleen te behouden indien bewezen allergie; (opvolgen nood aan antihistaminica / epipen)
H Primaire gezondheidszorg in huisartsenpraktijk in samenwerking met pediatrische allergologen

Bijhorende klinische vraag: Welke follow-up voor kinderen met voedselallergie door de HA?

Stap 2. Zoek naar relevante richtlijnen

Op basis van deze klinische vragen werden de volgende (Mesh) zoektermen vastgelegd:

- (voedsel)allergie – (food) allergy
- (voedsel)overgevoeligheid – food hypersensitivity (Mesh)
- maternaal dieet – maternal diet
- kinderen – child (Mesh: child 6-12 jaar, child preschool 2-5 jaar, infant 1-23 maanden, adolescent 13-18 jaar)

In tabel 1 wordt weergegeven hoe in de verschillende databanken informatie over het onderwerp werd opgezocht, hoeveel resultaten bekomen werden en hoe uiteindelijk de richtlijnen weerhouden werden.

Tabel 1: zoekstrategie en resultaten

Geconsulteerde databank	Aantal hits	Commentaar (korte toelichting bij ruwe selectie)	Datum
G-I-N	7; 4	5 richtlijnen weerhouden, excluderen van richtlijnen in herziening, eigen duodecimrichtlijn, taal anders dan Nederlands, Frans of Engels	1/feb/14
Guideline.gov	54	7 richtlijnen weerhouden, gebaseerd op de verschillende klinische vragen	15/feb/14
Evidence.nhs.uk	344	6 richtijnen weerhouden; gebaseerd op de verschillende klinische vragen	28/jan/14
Trip Database	4,615	4 richtlijnen weerhouden, excluderen van richtlijnen ouder dan 5 jaar, richtlijnen die al weerhouden werden op guideline.gov en G-I-N geëxcludeerd	15/feb/14
KCE	0	0 richtlijnen weerhouden	
HGR-CSS	0	0 richtlijnen weerhouden	16/feb/14
Minerva	2	1 richtlijn weerhouden, andere irrelevant voor het onderwerp	13/feb/14
Riziv	2	0 richtlijnen weerhouden; exclusie van irrelevante richtlijnen/artikels	16/feb/14
Bcfi	2	1 richtlijn weerhouden, andere irrelevant voor het onderwerp	16/feb/14
FOD Volksgezondheid	0	0 richtlijnen weerhouden; exclusie van irrelevante richtlijnen/artikels	28/jan/14
Artsennet.nl	23	1 richtlijn weerhouden	28/jan/14

Zoals in bovenstaande tabel wordt weergegeven, was het aantal hits in de meeste databanken beperkt en kon er vlot geselecteerd worden op basis van de in- en exclusiecriteria en de relevantie van de titel van de richtlijnen. In sommige databanken was het aantal hits groter en werden extra inclusiecriteria gehanteerd of werd gekozen om reeds gericht op basis van de klinische vragen naar richtlijnen te zoeken. Hieronder worden een aantal uitgewerkte voorbeelden van deze zoekstrategie weergegeven.

- *Evidence.nhs.uk*

Voor het doorzoeken van deze database werd als zoekterm ‘food allergy’ ingegeven. Dit leverde 344 hits op. Daarom werd als bijkomende filter ‘guidelines’ gebruikt, waarbij het aantal zoekresultaten op 103 kwam. Bij het overlopen van de titels van de bekomen richtlijnen, werden 6 relevante richtlijnen weerhouden:

- CG116 Food allergy in children and young people: full guideline
- CG116 Food allergy in children and young people: NICE guideline
- CG57 Atopic eczema in children: full guideline
- Eczema - atopic - NICE CKS

- CG57 Atopic eczema in children: NICE guideline
- GORD in children - NICE CKS

- *GIN-database*

In de GIN-database werden verschillende zoektermen gebruikt om relevante richtlijnen op te zoeken.

- Zoekterm: 'food allergy'
    - Resultaten: 7
    - Inclusiecriteria: /
    - Exclusiecriteria:
        - Richtlijn ouder dan 5 jaar
        - Richtlijn in herziening
        - Taal andere dan het Nederlands, Engels en Frans
        - Eigen duodecimrichtlijn

    ➔ Weerhouden relevante richtlijnen: 3

        - 'Management of Food Allergy', Ministry of health singapore, June 01 2010
        - 'Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. NGC:008146', AHRQ (US) - Agency for Healthcare Research and Quality, December 01 2010
        - Food allergy in children and young people (CG116), NICE (UK) - National Institute for Health and Care Excellence, February 01 2010

- Zoekterm: 'food allergy children'
    - Resultaten: 4
    - Inclusie- en exclusiecriteria:
        - idem

    ➔ Weerhouden relevante richtlijnen: 1

        - Food allergy in children and young people (CG116), NICE (UK) - National Institute for Health and Care Excellence, February 01 2010

- Zoekterm: 'food intolerance'
    - Resultaten: 3
    - Inclusie- en exclusiecriteria:
        - Idem

    ➔ Weerhouden relevante richtlijnen: 2

        - NIH Consensus Development Conference statement on lactose intolerance and health. National Institutes of Health (NIH) State-of-the-Science Panel. NGC:008247AHRQ (US) - Agency for Healthcare Research and QualityGuideline Clearing ReportFeb 01, 2010
        - Lactose intolerance and Health (AHRQ/EPC Evidence Report 192)AHRQ (US) - Agency for Healthcare Research and Quality Evidence report Feb 01, 2010

- Guideline.gov

Bij het ingeven van de zoekterm ' food allergy' in deze databank met als inclusiecriteria 'adolescent', 'infant', 'newborn' en 'child' werden 1246 resultaten bekomen. Dit aantal werd gereduceerd naar 1111 resultaten na toevoegen van het inclusiecriterium 'datum van publicatie 2009 of recenter'. Gezien het aantal bekomen resultaten nog steeds zeer groot was, werd het bijkomend inclusiecriterium 'allergy and immunology' als klinische specialiteit gehanteerd. Dit bracht het aantal bekomen resultaten terug op 54. Om relevante richtlijnen te weerhouden, werden de opgestelde klinische vragen gebruikt om de bekomen resultaten verder te specifiëren:

- **Klinische vraag 1:** Zijn preventieve maatregelen nuttig tijdens zwangerschap en borstvoeding?
    - Inclusiecriteria: 'maternal diet'

    ➔ Relevante resultaten: 3

        - Best evidence statement (BESt). Maternal dietary antigen avoidance in lactation.
        - Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States
        - Allergic proctocolitis in the exclusively breastfed infant.

- **klinische vraag 4:** Wat is de aanpak in de eerstelijnszorg van jonge kinderen met voedselallergie?
    - Inclusiecriteria: 'management'

    ➔ Relevante resultaten: 2

        - Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States
        - Consultation and referral guidelines citing the evidence: how the allergist/immunologist can help.

- **klinische vraag 6:** Hoe worden kinderen met voedselallergie opgevolgd door de HA?
    - Inclusiecriteria: 'follow-up'

    ➔ Relevante resultaten: 1

        - Consultation and referral guidelines citing the evidence: how the allergist/immunologist can help.

Dankzij dit proces werd duidelijk dat er een aantal richtlijnen zijn die meerdere van de opgestelde klinische vragen beantwoorden. Dit is belangrijk in de volgende stappen van de matrix waarbij uiteindelijk de meest relevante richtlijnen geselecteerd moeten worden voor de verdere adaptatie van de richtlijn.

Stap 3. Screen gevonden richtlijnen

In navolging van het advies van het handboek adaptatie duodecimrichtlijnen werden uit de richtlijnen van 'stap 2' zeven richtlijnen weerhouden voor een eerste screening (zie tabel 2).

Tabel 2: Weerhouden richtlijnen voor eerste screening

Richtlijntitel/titel Belgische EBM-informatie	Organisatie	Land	Publicatie-jaar
Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States	National Institute of Allergy and Infectious Diseases	USA	2010
Best evidence statement (BESt). Maternal dietary antigen avoidance in lactation	Cincinnati Children's Hospital Medical Center	USA	2009
Management of atopic eczema in primary care	Scottish intergollegiate guidelines network	Schotland	2011
NHG-Standaard Voedselovergevoeligheid	NHG	Nederland	2010
Management of food allergy	Academy of Medicine, Singapore; Singapore Ministry of Health	Singapore	2010
Dietary exposures and allergy prevention in high-risk infants	Community Paediatrics Committee (CPC)	Canada	2013
Food allergy in children and young people	NICE	UK	2011

Tabel 3 geeft weer over welke periode literatuur werd gezocht voor het opstellen van de richtlijn, of de richtlijn uiteindelijk wel of niet weerhouden werd voor verdere adaptatie van de duodecimrichtlijn en de reden om de richtlijn al dan niet te excluderen.

Uiteindelijk werden vier relevante richtlijnen weerhouden voor de verdere adaptatie van de duodecimrichtlijn:

- Management of atopic eczema in primary care
- NHG-Standaard Voedselovergevoeligheid
- Management of food allergy
- Food allergy in children and young people

Tabel 3: Evaluatie van weerhouden richtlijnen

Richtlijntitel	Periode waarin naar literatuur werd gezocht	Evaluatie		
		Bron geselect-eerd	Reden voor exclusie	Commentaar
Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States	1988-2009	ja	Veel 'conflicts of interest/ financial Disclosures' aanwezig, met risico op beïnvloeding van de richtlijn	Deze richtlijn beslaat het gehele domein van voedselallergie bij kinderen
Best evidence statement (BESt). Maternal dietary antigen avoidance in lactation	2004-2009	Nee	Geen echte richtlijn, maar een korte samenvatting van de best beschikbare evidentie	
Management of atopic eczema in primary care	1998-2009	Ja		Heel degelijke richtlijn, wel slechts beperkt stuk over voedselallergie
NHG-Standaard Voedselovergevoeligheid	1995-2009	Ja		Beslaat het hele domein van voedselallergie, richtlijn vnl. gericht op zuigelingen, gezien richtlijn van 2010 vermoedelijk wel niet de meest up to date informatie (onze originele duodecim richtlijn ook van 2010)
Management of food allergy	1979-2009	Ja		Duidelijke weergave van graad van evidentie, nadeel dat veel aanbevelingen maar een lage graad van evidentie hebben, dit klopt natuurlijk met de complexiteit van de problematiek van voedselallergie
Dietary exposures and allergy prevention in high-risk infants	2004-2013	Nee	Te beperkt, eigenlijk geen echte richtlijn	Duidelijke weergave van graad van evidentie, gebaseerd op recente bronnen
Food allergy in children and young people	1983-2009	Ja		Iets moeilijker om de juiste bronnen waarop deze richtlijn gebaseerd is terug te vinden, wel duidelijke tabellen, gebruikt met concrete aanpak, gericht op de eerste lijn

Stap 4. Waardeer geselecteerde richtlijnen

Stap 4.1 Evalueer richtlijnen met AGREE II

In de matrix op de bijgevoegde cd-rom staat weergegeven hoe de richtlijnen worden beoordeeld aan de hand van het AGREE II instrument. Initieel werden 4 richtlijnen beoordeeld. Er werd beslist om een vijfde richtlijn ‘Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States’ te analyseren met het AGREE II instrument, omdat initieel slechts 1 richtlijn geschikt bleek voor verdere adaptatie. Uiteindelijk werden zo de volgende twee richtlijnen weerhouden voor de verdere stappen van de adaptatie van de duodecimrichtlijn ‘Food allergy in children and young people’ en ‘Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States’.

De overige richtlijnen werden negatief beoordeeld op basis van onvoldoende informatie over voedselallergie (‘Management of atopic eczema in primary care’) en matige tot slechte score op verschillende onderdelen van de AGREE II, voornamelijk op het vlak van methodologie, toepassing en onafhankelijkheid van de onderzoekers (‘Management of food allergy’ en ‘NHG-standaard voedselovergevoeligheid’).

Stap 4.2 Inventariseer inhoud van de aanbevelingen

Aan de hand van de matrix wordt zowel voor de duodecimrichtlijn als voor de twee weerhouden richtlijnen voor iedere klinische vraag een overzicht gemaakt betreffende de kernboodschappen uit de richtlijn, de graad van aanbeveling en de onderliggende evidentie (zie matrix tabbladen 4.2-5).

Zoals in de matrix en in tabel 4 wordt weergegeven, is de graad van aanbeveling enkel terug te vinden voor de aanbevelingen in de richtlijn 'Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States'. In deze richtlijn wordt gebruik gemaakt van het GRADE-systeem (4). Noch in de duodecimrichtlijn, noch in de tweede weerhouden richtlijn wordt de graad van aanbeveling aangegeven.

Tabel 4: Graad van aanbeveling en niveau van evidentie voor de verschillende klinische vragen voor de richtlijn 'Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States'

Klinische vraag	Graad van aanbeveling vermeld in de bronrichtlijn	Niveau van evidentie vermeld in de bronrichtlijn
Klinische vraag 1: Zijn preventieve maatregelen nuttig tijdens de zwangerschap en borstvoeding?	laag	nog onvoldoende evidentie, onvoldoende krachtige evidentie
Klinische vraag 2: Wat zijn kenmerkende symptomen van voedselallergie bij kinderen?	matig	voldoende evidentie voor deze aanbeveling
Klinische vraag 3: Hoe stellen we als HA de diagnose van voedselallergie bij jonge kinderen met symptomen?	laag tot hoog	voldoende evidentie voor deze aanbeveling, maar verder onderzoek noodzakelijk
Klinische vraag 4: Wat is de aanpak in de eerstelijnszorg van jonge kinderen met voedselallergie?	laag tot matig	nieuwe evidentie nodig, geen onderscheid tussen IgE-gemedieerde en niet IgE gemedieerde allergische reacties
Klinische vraag 5: Wanneer worden kinderen met voedselallergie verwezen naar de specialist?	laag tot matig	gebrek aan krachtige evidentie
Klinische vraag 6: Hoe worden kinderen met voedselallergie opgevolgd door de HA?	laag tot matig	gebrek aan krachtige evidentie

Stap 4.3: Waardeer aanbeveling op courantheid

Het onderzoek naar voedselallergie en voedselovergevoeligheid draait de laatste jaren op volle toeren. Hierdoor bleek al snel dat de literatuur waarop de geselecteerde richtlijnen gebaseerd waren, gedeeltelijk gedateerd was, ondanks de goede kwaliteit van de richtlijnen. Vandaar dat er gezocht werd naar de meest recent verschenen literatuur over dit onderwerp.

Voor de drie klinische vragen (voor het gebruiksgemak blijft de nummering behouden zoals deze in de matrix wordt gebruikt) besproken in deze thesis zijn de PICO's de volgende (dit komt grotendeels overeen met de PIPOH's zoals opgesteld in stap 1):

Klinische vraag 1: Zijn preventieve maatregelen nuttig tijdens de zwangerschap en borstvoeding?

- P: moeder en baby gedurende de zwangerschap en borstvoeding
- I: aangepast dieet (vermijden van antigenen) voor moeder; duur exclusieve borstvoeding

- C: geen aangepast dieet
- O: vermijden van voedselallergie/hypersensitiviteit bij jonge kinderen

Klinische vraag 4: Wat is de aanpak in de eerstelijnszorg van jonge kinderen met voedselallergie?

- P: Kinderen met bewezen voedselallergie
- I: eliminatiedieet; antihistaminica bij symptomen; gebruik van adrenaline-auto-injector
- C: geen interventie
- O: symptomen van voedselallergie vermijden en een normale groei en ontwikkeling van het kind mogelijk maken

Klinische vraag 6: Hoe worden kinderen met voedselallergie opgevolgd door de huisarts?

- P: kinderen met bewezen voedselhypersensitiviteit
- I: opvolgen groeicurve; vaccinatieschema; samenwerking met de specialist; voorschrijven en opvolgen van antihistaminica-gebruik en gebruik epipen
- C: opvolging bij specialist
- O: eliminatie-dieet op schoolleeftijd alleen te behouden indien bewezen allergie

In de eerste plaats werd aan de hand van elk van de PICO's de database van Cochrane doorzocht. Voor elk van de klinische vragen werden een of meerdere systematische reviews weerhouden in deze database:

Klinische vraag 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
- Osborn DA, Sinn JK. prebiotics in infants for prevention of allergy. Cochrane Database Syst Rev. 2013 Mar 28;3

Klinische vraag 4:

- Bath-Hextall F, Delamere F, William H. Dietary exclusions for established atopic eczema. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008 Jan

Klinische vraag 6:

- 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.

Daarna werd verder gezocht in de database van Pubmed en in het tijdschrift Pediatrics voor bijkomende recente literatuur. (zie 'methodologie' voor een uitgebreid verslag van de werkwijze)
Voor de verschillende klinische vragen werd de volgende literatuur weerhouden:

Klinische vraag 1:

- Grimshaw KE, Maskell J, Oliver EM et al. diet and food allergy development during infancy birth cohort study findings using prospective food diary data. J Allergy Clin Immunol. 2014 Feb;133(2):511-9
- Sicherer S, Sampson H. food allergy epidemiology, pathogenesis, diagnosis and treatment . J Allergy Clin Immunol. 2014 Feb;133(2):291-307
- Longo G, Berti I, Burks AW, Krauss B, Barbi E. IgE mediated food allergy in children. Lancet. 2013 Nov 16;382(9905):1656-64
- Greer F, Sicherer S, Burks W. Effects of early nutritional interventions on the development of atopic disease in infants and children: the role of maternal dietary restriction, breastfeeding, timing of introduction of complementary foods, and hydrolyzed formulas. Pediatrics 2008 Jan; 121:1 183-191
- Høst A, Halken S, Muraro A et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. Pediatr Allergy Immunol 2008 Feb;19(1):1-4.

Klinische vraag 4:

- 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.
- Bergmann MM, Caubet JC, Boguniewicz M, Eigenmann PA. Evaluation of Food Allergy in Patients with Atopic Dermatitis. J Allergy Clin Immunol Pract 2013 Jan;1(1):22-8.
- 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
- Zukiewicz-Sobczak WA, Wróblewska P, Adamczuk P, Kopczyński P. Causes, symptoms and prevention of food allergy. Postepy Dermatol Alergol. 2013 Apr;30(2):113-6
- Yeung J, Kloda L, McDevitt J et al.oral immunotherapy for milk allergy. Cochrane Database Syst Rev. 2012 Nov

Klinische vraag 6:

- Geen bijkomende informatie weerhouden

Daarnaast werd nog een recente position paper aangereikt door Prof. Dr. Dominique Bullens, promotor van deze thesis:

- M. Jutel, N. G. Papadopoulos, H. Gronlund et al. Recommendations for the allergy management in the primary care. European journal of allergy and clinical immunology. 2014

Hieruit werd recente informatie voor de verschillende klinische vragen weerhouden, ook voor de zesde klinische vraag waarbij uit het opzoekingswerk in pubmed geen bijkomende evidentie werd weerhouden.

Er werd geen bijkomende Belgische EBM-info weerhouden. Voor klinische vraag 1 verscheen een artikel in het tijdschrift Minerva 'Langdurig exclusieve borstvoeding en risico van astma en allergie' in 2008. Dit was echter een bespreking van een Europees artikel verschenen in the British Medical Journal in 2007 en werd daarom niet geïncludeerd voor verdere adaptie.

Uit de uitgebreide recente informatie blijkt dat er belangrijke aanpassingen nodig zijn om de oorspronkelijke duodecimrichtlijn up-to-date te brengen. De verdere aanpassingen gebeuren dan ook voornamelijk op basis van deze nieuwe evidentie, waar deze overeenkomt met de aanbevelingen in de weerhouden richtlijnen, worden deze mede als basis van de aangepaste richtlijn gebruikt.

Stap 4.4: Waardeer aanbevelingen op samenhang

Voor de klinische vragen besproken in deze thesis wordt enkel verder gewerkt met de richtlijn 'Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States', gezien de andere weerhouden richtlijn geen antwoord biedt op deze klinische vragen.

4.4.1 Is de zoekstrategie consistent met de klinische vraag?

De zoekstrategie wordt in deze richtlijn duidelijk weergegeven. Voor ieder onderwerp dat behandeld wordt in deze richtlijn, werd een onafhankelijke systematische literatuur review uitgevoerd door de RAND (Research ANd Development) coöperatie.

De in- en exclusiecriteria voor verschillende artikels worden duidelijk weergegeven in de richtlijn en zijn gebaseerd op het type artikel en het doel van de studie. Dit wordt weergegeven in tabel 5.

Tabel 5: Inclusie- en exclusiecriteria voor type artikel en opzet van de studie zoals weergegeven in de tekst van de oorspronkelijke aanbeveling

Article type	
Included: Original research or systematic reviews	Excluded: Background or contextual reviews; nonsystematic reviews; commentary; other types of articles
Study purpose	
Included: Incidence/prevalence/natural history; diagnosis; treatment/management/prevention	Excluded: Not about FA; about some aspect not listed in the ''included'' category

Er werden meer dan 123 000 titels gescreend, meer dan 1200 artikels werden gereviseerd en uiteindelijk werden 348 artikels opgenomen in het uiteindelijke rapport. Twee onafhankelijke RAND onderzoekers hebben onafhankelijk van elkaar alle titels en abstracts gereviseerd om potentieel relevante artikels te identificeren.

4.4.2 Is er consistentie tussen de geselecteerde evidentie en hoe de auteurs deze interpreteren en samenvatten?

In appendix D van de richtlijn worden verschillende samenvattingstabellen weergegeven. Op deze manier wordt er in de richtlijn een duidelijk overzicht gegeven van de beschikbare evidentie en de manier waarop deze geïnterpreteerd wordt voor het uiteindelijk opstellen van de verschillende aanbevelingen. In deze richtlijn is er met andere woorden een duidelijke consistentie tussen de geselecteerde evidentie en de manier waarop de auteurs deze interpreteren en samenvatten.

4.4.3 Is er consistentie tussen de samenvatting van de evidence en de formulering van de aanbeveling?

In appendix C van de richtlijn wordt aangegeven dat er kritisch werd nagedacht over de literatuur waarop gebaseerd werd. Hierin wordt de kwaliteit van de evidentie besproken. Belangrijke beperkingen in de kwaliteit van een bepaalde studie resulteren in een lagere graad van kwaliteit. Wanneer volgens het GRADE-systeem een lage graad van evidentie wordt aangegeven, wordt er nog steeds vanuit gegaan dat de conclusies van de studies waarop de richtlijn gebaseerd is wel correct zijn zonder duidelijke bias of methodologische deficiënties, maar dat verder onderzoek wel nodig is.
Op basis van deze kwaliteitsbeoordeling werden de aanbevelingen in deze richtlijn concreet geformuleerd met weergave van de graad van evidentie volgens het GRADE-systeem.

Stap 4.5: Waardeer aanbevelingen op toepasbaarheid

Vervolgens werd nagekeken of de inhoud van de richtlijn, zoals die geanalyseerd werd in de vorige stappen, ook van toepassing is op de Belgische zorgcontext. Ook hier wordt dit voor iedere klinische vraag afzonderlijk bepaald en samengevat in de onderstaande tabel 6.

Tabel 6: Samenvatting van de waardering van de richtlijn 'Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States' op toepasbaarheid in de Belgische zorgcontext.

	Is de aanbeveling toepasbaar in de Belgische zorgcontext?	Zo niet, waarom?
Klinische vraag 1: Zijn preventieve maatregelen nuttig tijdens de zwangerschap en borstvoeding?	Gedeeltelijk - besproken doelgroep en patiëntengroep kan overgenomen worden - geen belangrijke culturele conflicten die de implementatie van de aanbeveling bemoeilijken - Expertise en ondersteuning in de praktijk mogelijk	- gezien recentste evidentie van 2007, is er ondertussen nieuwere literatuur met nieuwe evidentie, deze geeft echter min of meer dezelfde informatie als in deze richtlijn al is aangegeven
Klinische vraag 4: Wat is de aanpak in de eerstelijnszorg van jonge kinderen met voedselallergie?	Gedeeltelijk - besproken doelgroep en patiëntengroep kan overgenomen worden - geen belangrijke culturele conflicten die de implementatie van de aanbeveling bemoeilijken	- gezien recentste evidentie van 2007, is er ondertussen nieuwere literatuur met nieuwe evidentie waardoor toch aanpassingen moeten gebeuren in de aanbeveling - minder specialistische interventies mogelijk in de Belgische zorgcontext dan in deze richtlijn aangegeven
Klinische vraag 6: Hoe worden kinderen met voedselallergie opgevolgd door de HA?	Gedeeltelijk - besproken doelgroep en patiëntengroep kan overgenomen worden - geen belangrijke culturele conflicten die de implementatie van de aanbeveling bemoeilijken	- gezien recentste evidentie van 2007, is er ondertussen nieuwere literatuur met nieuwe evidentie waardoor toch aanpassingen moeten gebeuren in de aanbeveling - Een meer concrete aanbeveling moet aangehaald worden in de geadapteerde duodecimrichtlijn, want te beperkte informatie

Stap 5. Selectie van aanbevelingen voor verdere adaptatie

Uit voorgaande stappen blijkt duidelijk dat voor de 3 klinische vragen behandeld in deze thesis een adaptatie nodig is naar de Belgische zorgcontext. Dit kan gedeeltelijk op basis van de uiteindelijk weerhouden richtlijn, maar gezien de informatie in deze richtlijn onvoldoende recent is, werd beslist om de adaptatie van de duodecimrichtlijn voornamelijk te baseren op de recente literatuur zoals die weerhouden werd in stap 4.3. Dit wordt weergegeven in tabel 7.

Tabel 7: Stap 5 in de adaptatie van de duodecimrichtlijn

Klinische vragen	Aanbeveling adapteren? ja / neen	Richtlijn/EBM-informatie geselecteerd voor adaptatieproces	Commentaar - toelichting bij gemaakte keuzes
Klinische vraag 1: Zijn preventieve maatregelen nuttig tijdens zwangerschap en borstvoeding?	ja	(5-9)	Er werd gekozen om de adaptatie te baseren op de recente informatie van 2 cochrane reviews uit 2012 en 2013, evenals op 2 review artikels uit 2013 en 2014. Deze informatie komt gedeeltelijk overeen met de richtlijn die in stap 4.2 besproken werd
Klinische vraag 4: Wat is de aanpak in de eerstelijnszorg van jonge kinderen met voedselallergie?	ja	(9-12)	Er werd gekozen om de adaptatie te baseren op de recente informatie uit 3 reviews uit 2013 en 1 review artikel uit 2014.
Klinische vraag 6: Hoe worden kinderen met voedselallergie opgevolgd door de HA?	ja	(13-15)	Er werd gekozen om de adaptatie te baseren op een Amerikaanse richtlijn uit 2011, evenals op een zorgpad uit 2011 en een review uit 2014

Stap 6. Nazicht door leescommissie

Het nazicht gebeurde door een leescommissie van EBM*Practice*Net, in dit geval door Prof. Dr. R. Vander Stichele. Het uiteindelijke besluit van dit nazicht was dat het resultaat van fase 1 een accurate basis vormt voor de adaptatiefase (mineure adaptatie van de richtlijn wordt aanbevolen) en zonder aanpassingen wordt goedgekeurd.

Fase 2 - Adaptatiefase

Stap 7. Eerste versie opmaken

Om een eerste versie van de geadapteerde richtlijn te maken, werd vertrokken vanuit de structuur en stijl van de originele Duodecimrichtlijn. Deze stap werd uitgevoerd tijdens de maanden juli en augustus 2014. De aanbevelingen werden geadapteerd op basis van de bovenstaande weerhouden literatuur en nadien kritisch beoordeeld door de promotor van deze thesis Prof. Dr. Dominique Bullens. Elk van de drie klinische vragen werd uiteindelijk herschreven, gezien er toch telkens belangrijke afwijkingen waren van de oorspronkelijke tekst van Duodecim. Iedere geadapteerde aanbeveling kreeg tevens een GRADE toegekend, zoals in stap 4.4.3 reeds werd toegelicht. Op die manier wordt op uniforme wijze een inzicht verkregen in zowel de sterkte van de aanbeveling als in de kwaliteit van de onderliggende evidentie. Hieronder wordt een overzicht gegeven van de adaptatie van de verschillende klinische vragen.

➔ Klinische vraag 1: Zijn preventieve maatregelen nuttig tijdens zwangerschap en borstvoeding?

Oorspronkelijke aanbevelingen

- Er zijn geen preventieve maatregelen beschikbaar voor voedselallergie
- Vermijden van voedingsantigeen tijdens de zwangerschap of borstvoeding heeft geen preventief effect

Geadapteerde aanbevelingen

- Tijdens de zwangerschap en de borstvoeding is een gezond, evenwichtig dieet aan te bevelen. Het is niet aanbevolen specifieke voedselantigenen te vermijden (5, 7) (1B). (Het vermijden van specifieke voedselantigenen zou mogelijks zelfs verschillende nadelige effecten kunnen hebben op de zwangerschap, zoals slechte foetale groei, inadequate gewichtstoename tijdens de zwangerschap en preterme geboorte (5)).
- Indien het kind risico heeft op allergie (bij een familiale voorgeschiedenis van allergie), is het aan te bevelen het kind gedurende minstens de eerste 4 maanden uitsluitend borstvoeding te geven. Zo dit onmogelijk is, kan een gehydrolyzeerde melkvoeding overwogen worden (7) (1C), hoewel hierover slechts beperkte evidentie bestaat (5).
- Tijdens de lactatieperiode is het vermijden van voedselantigenen (in de voeding van de moeder die
- voedselallergie niet aangewezen (5) (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
- Noch voedingsallergie noch atopie kan worden tegengegaan door het uitstellen van de introductie van vaste voeding na de leeftijd van 4 maanden (16). Het tijdelijk uitstellen van vaste voedingsintroductie 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)
- Het toevoegen van probiotica aan de voeding van de zuigeling zou kunnen beschermen tegen het ontwikkelen van eczema (8) (2C). Verder onderzoek is aangewezen

Toelichting

De oorspronkelijke aanbeveling geeft weer dat er geen preventieve maatregelen beschikbaar zijn voor voedselallergie. Dit wordt in de geadapteerde aanbevelingen genuanceerder weergegeven, zeker wanneer er een atopische predispositie is. Het heeft inderdaad geen nut specifieke voedselantigenen te vermijden in de voeding van de zwangere vrouw, in de borstvoeding (voeding van de moeder) of flesmelk bij de algemene zuigeling. Het uitsluitend geven van borstvoeding lijkt geen invloed te hebben op het ontwikkelen van voedselallergie.
Een adequate voedingsstatus van de moeder tijdens de zwangerschap en de borstvoeding is essentieel voor de optimale groei en ontwikkeling van het kind.

Deze aanbeveling is toepasbaar in de Belgische huisartsenpraktijk en is bovendien kosteloos.

➔ Klinische vraag 4: Wat is de aanpak in de eerstelijnszorg van jonge kinderen met voedselallergie?

Oorspronkelijke aanbevelingen

- vermijden van voedsel dat symptomen veroorzaakt
- nutritioneel belangrijke voedingsmiddelen (melk, granen) moeten vervangen worden door alternatieve voedingsstoffen en een diëtist moet worden betrokken
- doel is normale groei en ontwikkeling
- ouders moeten worden geleerd om antihistaminica toe te dienen als eerste hulp voor allergische reacties. Als het kind een ernstige, systemische reactie heeft, moet hij / zij een adrenaline auto-injector dragen waarvan het gebruik is gedemonstreerd

Geadapteerde aanbevelingen

- Doel is normale groei en ontwikkeling

- Vermijden van voedsel dat ernstige symptomen veroorzaakt is aanbevolen (11, 12). 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 (11). (1C)
- Bij een dieet waarin bepaalde voedselallergenen vermeden worden, is consultatie bij een diëtiste essentieel om een aangepast voedingsschema op te stellen (6, 9, 12). (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 (6, 12). 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) (12, 17).(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 (10, 12, 13) (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 (6, 13) (1C). Wanneer deze echter onvoldoende reageren op hun specifieke behandeling, moet eveneens verder onderzoek gebeuren naar een mogelijke onderliggende voedselallergie.

Toelichting

Belangrijk om op te merken is dat de aanbeveling 'doel is normale groei en ontwikkeling' behouden blijft. Dit blijft dan ook het belangrijkste aandachtspunt en de kernboodschap voor deze klinische vraag.
Dieetadvies kan patiënten helpen bij het voorzien in een allergeen-vrije, nutritioneel adequate voeding zodat een gezonde en actieve levensstijl onderhouden kan worden.
In de literatuur wordt ook gesproken over onderhoudsmedicatie om voeding geïnduceerde allergische reacties te vermijden of in ernst te verminderen door het veranderen van de immuunrespons. Deze medicatie kan echter belangrijke nevenwerkingen hebben met een verhoogd risico op infecties en wordt daarom niet in deze geadapteerde richtlijn opgenomen. Hetzelfde geldt voor allergeen-specifieke immunotherapie, deze zou de klinische symptomen van voedselallergie kunnen verbeteren. Eerst zijn bijkomende studies nodig vooraleer dit soort behandeling kan worden aanbevolen. Bovendien is er een risico op ernstige reacties, zodat deze steeds moeten gebeuren in een gespecialiseerde setting en dus een aanbeveling voor de eerste lijn overstijgen.

De aanbevelingen zoals opgenomen in de geadapteerde richtlijn zijn toepasbaar in de Belgische huisartsenpraktijk, mits samenwerking met de tweede en derde lijn en mits verder onderzoek. Ze zijn bovendien grotendeels kosteneffectief, onder meer de aanbevelingen over begeleiding van een voedingsdeskundige, antihistaminica en een adrenaline auto-injector. Aanbevelingen met lage evidentie zoals behandeling van kinderen met voedselallergie met medicatie of immunotherapie werden niet overgenomen in de geadapteerde richtlijn, gezien onvoldoende evidentie en de hoge kost.

➔ Klinische vraag 6: Hoe worden kinderen met voedselallergie opgevolgd door de huisarts?

Oorspronkelijke aanbevelingen

- Individuele voedingsmiddelen die nutritioneel belangrijk zijn, kunnen worden geëlimineerd in de eerstelijnszorg als het oorzakelijk verband tussen voedsel en de symptomen duidelijk is. Eliminatie en herintroductie kan thuis worden uitgevoerd, terwijl een symptoomdagboek wordt bijgehouden.

- De groei van een kind op een eliminatiedieet wordt opgevolgd aan de hand van groeigrafieken.
- Vaccinaties worden gegeven volgens het normale schema. Allergie voor eieren is geen beletsel voor vaccinatie tenzij het kind eerder een anafylactische reactie op ei heeft gehad.
- De familie wordt aangemoedigd om het dieet uit te breiden en te rationaliseren naar een normaal dieet.
- Het dieet van het kind moet ten laatste opnieuw worden geëvalueerd op 5-jarige leeftijd: is het vermijden van bepaalde voedingsmiddelen gebaseerd op een eliminatie-provocatietest? Moet een specialist de situatie opnieuw evalueren?
- Doel: alle eliminatiediëten op schoolse leeftijd moeten gebaseerd zijn op een vastgestelde diagnose.

Geadapteerde aanbevelingen

- 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 (13, 18).
  Voor de klinische praktijk suggereren we het gebruik van volgende handvaten:
  - jaarlijkse herevaluatie bij allergie voor koemelk, ei, soja en tarwe
  - twee- tot driejaarlijkse herevaluatie bij allergie voor pinda, noten, vis en schaaldieren (15) (2C).
- Bij follow-up van patiënten met een bevestigde diagnose van voedselallergie, hebben huidpriktesten en allergeen specifieke IgE een hoge negatieve predictieve waarde evenals een hoge sensitiviteit en zijn aanbevolen bij het vermoeden van tolerantie voor een voedingsallergeen sinds de diagnose. 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 (15, 18). Deze orale voedsel challenge is de beste test om een onderscheid te maken tussen voedseltolerantie of persisterende voedselallergie (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 (13, 14) (1C).
- Kinderen met een IgE gemedieerde anafylactische reactie voor kippenei lopen risico op allergische reactie bij vaccinatie (13). De adviezen voor vaccinaties zijn als volgt (13, 14) (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 (13, 14) (2C).
- Uiteindelijke doel: alle eliminatiediëten op schoolse leeftijd moeten gebaseerd zijn op een vastgestelde diagnose.

Toelichting

Doel van de adaptatie van deze aanbevelingen in de richtlijn was meer concrete handvaten meegeven voor de huisartsenpraktijk. Dit onder meer naar frequentie van opvolgen en naar het al dan niet toedienen van vaccinaties toe.
Ingrediëntenlijsten op verpakkingen van voeding kunnen de consument helpen bij het identificeren van de inhoud van het product, maar kunnen ook moeilijk te interpreteren zijn. Het is daarom belangrijk dat dit goed begeleid wordt om te vermijden dat er teveel voedingsmiddelen gemeden worden of dat er juist omgekeerd een accidentele inname van een voedingsallergeen gebeurt.
Follow-up met aanvullende onderzoeken is nodig omdat kinderen bepaalde voedselallergieën met waarschijnlijkheid ontgroeien terwijl dit voor andere voedselallergieën niet het geval is. De resultaten van

follow-up onderzoeken (sIgE en SPT) kunnen helpen in het maken van de beslissing het al dan niet veilig is om bepaalde allergenen te herintroduceren in het dieet.
Een belangrijke angst en verminderde kwaliteit van leven kan ontstaan bij patiënten en/of verzorgers van patiënten met voedselallergie omwille van het risico op anafylaxie. De kennis over en het aanleren van de uit te voeren handelingen bij een allergische reactie kunnen bijdragen tot een toegenomen kwaliteit van leven.
Vaccinatie tegen mazelen, bof, rubella en varicella zijn veilig bij kinderen met allergie voor wit van ei, gezien de hoeveelheid proteïne in deze vaccins zeer laag is. Ernstige allergische reacties zijn zeer uitzonderlijk en kunnen ook veroorzaakt worden door andere componenten van het vaccin.

Deze aanbevelingen zijn toepasbaar in de Belgische zorgcontext. De opvolging van een kind met voedselallergie vraagt een hoge kost voor de gezondheidszorg met ook een belangrijke investering vanuit de patiënt zelf (aangepaste voedingsmiddelen, regelmatige opvolging bij huisarts/specialist…). Deze kosten zijn echter noodzakelijk om de gezondheid en veiligheid van het kind met voedselallergie te garanderen.

➔ Algemeen voor de drie besproken klinische vragen

Over het algemeen valt op dat voor de verschillende besproken klinische vragen de meeste aanbevelingen graad 1B en 1C krijgen volgens het GRADE-systeem (bijlage 2). de vermelde 1 geeft aan dat het een sterke aanbeveling is. De vermelde B en C geven op hun beurt wel aan dat verder onderzoek waarschijnlijk tot zeer waarschijnlijk nog veranderingen zal teweeg brengen in de huidige aanbeveling. Op zich betreft het dus sterke aanbevelingen, die echter wel kunnen veranderen wanneer er nieuwe studies worden gepubliceerd.

Regelmatig wordt ook de aanbeveling 2C gegeven, dit bevestigt dat er nog veel bijkomend onderzoek nodig is in het domein van voedselallergie. Het betreft een zwakke aanbeveling, waarbij alternatieven even goed te verdedigen kunnen zijn.

De volledige versie van de aangepaste richtlijn na peer review zoals beschreven in stap 8, staat hieronder weergegeven in tabel 8 en is eveneens terug te vinden op www.ebmpracticenet.be . Belangrijk hierbij is op te merken dat het domein van voedselallergie en –overgevoeligheid zeer dynamisch is, waardoor snel nieuwe literatuur zal verschijnen. Dit impliceert dat de huidige richtlijn ook van dichtbij dient opgevolgd te worden en regelmatig nood zal hebben aan een update.

Tabel 8: definitieve versie richtlijn voedselallergie en –overgevoeligheid bij kinderen

Ontwikkeling geadapteerde duodecimrichtlijn: Voedselallergie en –overgevoeligheid bij kinderen

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 tweedelijn 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 zelfgerapporteerde 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.[1]
- 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 flesmelk) 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?
    - materneel 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 eerstelijn 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 eerstelijn over tot onderzoek naar de totale IgE-waarde, alsook naar specifieke IgE-antilichamen via een bloedname. 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 eerstelijn 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 eerstelijn 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.

13. Referenties

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) 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) M. Jutel, N. G. Papadopoulos, H. Gronlund et al. Recommendations for the allergy management in the primary care. Allergy 2014; 69: 708-718
8) 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
9) 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
10) Consultation and referral guidelines citing the evidence: how the allergist/immunologist can help. Milwaukee (WI): American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI); 2011 Feb.
11) Jennifer J. Schneider Chafen. Diagnosing and Managing Common Food Allergies: A Systematic Review .JAMA. 2010;303(18):1848-1856.
12) 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.
13) 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
14) 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
15) 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.
16) 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.
17) 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
18) 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
19) http://www.riziv.fgov.be/nl/; Nomenclatuur: art.24 § 3 t/m 10

Planning voor updates

Regelmatige updates van de richtlijn zijn nodig gezien het domein van voedselallergie continu verandert en nieuwe aanbevelingen zullen volgen met de publicatie van nieuwe evidentie in de literatuur.

Lijst van auteurs en belangenvermenging

De richtlijn werd opgesteld door Karen Ferson en Ann-Sophie Odeurs gebaseerd op de oorspronkelijke duodecimrichtlijn ‘food allergy and hypersensitivity in children’ met primaire auteur Mikael Kuitunen.

Fase 3 - Implementatiefase

Stap 8. Peer review

Seminariegroep

Tijdens het bespreken van de richtlijn in het seminarie was een belangrijke opmerking dat het niet voldoende concreet was voor gebruik door de huisarts. Een voorbeeld hierbij is dat niet concreet wordt aangegeven hoe lang je als huisarts een eliminatiedieet van één voedingsmiddel kan uitvoeren?
Bovendien werd aangegeven dat er onvoldoende aangegeven werd voor welke leeftijdscategorieën de verschillende aanbevelingen bedoeld waren, b.v. schoolse kinderen, is dit enkel de lagere school?
Daarnaast werd ook opgemerkt dat ouders vaak al bij de pediater geweest zijn alvorens ze bij de huisarts terecht komen. Heeft dit een implicatie op het nut van de flowchart?

Dankzij deze feedback werden aanpassingen gedaan, voornamelijk naar het meer concreet maken van de richtlijn.

Expert panel

De opmerkingen over de richtlijn, waren de volgende:

- In het onderdeel 'anamnese' werd gesproken over de differentieel diagnose met stofwisselingsziekten, coeliakie en lactose-intolerantie. Hierbij werd onvoldoende verduidelijkt dat deze aandoeningen een gelijktijdige voedselallergie niet uitsluiten. Bovendien zijn stofwisselingsziekten zeldzaam en lijkt het enkel verwarrend om deze ook op te nemen in de lijst van differentieel diagnosen.
- Belangrijk is te benadrukken dat een niet-IgE gemedieerde voedselallergie eerder zeldzaam is. Bij vermoeden van dit type van voedselallergie, is een bevestiging van de diagnose steeds nodig door een specialist.
- Een belangrijke differentieel diagnose waarmee eerstelijnsgezondheidsmedewerkers geconfronteerd worden, is de hard huilende baby, zonder onderliggende pathologie. Dit dient mee opgenomen te worden in de geadapteerde richtlijn (Duodecim richtlijn 'A crying infant'). Dit betreft uiteraard een uitsluitingsdiagnose.
- Wanneer de diagnose van een voedselallergie gesteld wordt op basis van een bloedonderzoek, is het belangrijk om zowel het totaal IgE als het specifiek IgE (sIgE) te bepalen voor een goede interpretatie. De verhouding tussen beiden is immers belangrijk (bij een zeer hoog totaal IgE is een lichte stijging van specifiek IgE minder waardevol dan wanneer het totaal IgE slechts beperkt gestegen is).
- In de aanbevelingen en de flowchart is het nuttig om concrete waarden weer te geven om sIgE te kunnen interpreteren. Bij discussie komt wel naar boven dat het interpreteren van de serumwaarden moeilijk is, omdat er geen echte wetenschappelijke consensus bestaat met betrekking tot de cutoff waarden.
- Best wordt in de aanbeveling ook weergegeven voor welke voedingsallergenen sIgE best aangevraagd wordt, met het in rekening brengen van de verschillende leeftijdscategorieën en de kliniek
- In de richtlijn staan intradermale testen nog vermeld als niet nuttig. Deze testen zijn afgevoerd, dus hoeven eigenlijk zelfs niet meer vermeld te worden in de richtlijn.
- In de originele versie van de richtlijn werd gebaseerd op de recente literatuur gesteld dat het beleid bij het vermoeden van of bij een bevestigde voedselallergie bestaat uit een eliminatie-challenge test. Tijdens het discussieforum werd door de specialisten in dit domein benadrukt dat dit met grote voorzichtigheid moet benadert worden. In de huisartsensetting is het eventueel mogelijk om een eliminatie van een specifiek voedingsmiddel te starten (bij eliminatie van meerdere voedingsmiddelen gebeurt dit best ook al in een gespecialiseerde setting), maar de challenge waarbij dit voedingsmiddel terug wordt geïntroduceerd in de voeding van een persoon moet uitgevoerd worden in een gespecialiseerde setting. Dit omwille van het risico op een anafylactische reactie, waarbij alle urgentiemateriaal en reanimatiemateriaal aanwezig moet zijn. Dit geldt eveneens wanneer men vermoedt dat er een minder ernstige voedselallergie aan de basis ligt, omdat er toch steeds het theoretisch risico op een anafylactische reactie bestaat.
- Bij het beleid werd door het panel van specialisten benadrukt dat een adrenaline auto-injector enkel mag voorgeschreven worden door de specialist. Wanneer een voorschrift hiervoor nodig is, impliceert dit de aanwezigheid van een ernstige vorm van allergie, dewelke mede door de tweede en derde lijn dient opgevolgd te worden.
- Net zoals vanuit de seminariegroep, werd vanuit het specialistenpanel aangegeven dat het toch nuttig lijkt een indeling te maken in leeftijdscategorieën met minstens een onderscheid tussen zuigelingen enerzijds en het oudere kind anderzijds.
- Zowel in de richtlijn als in de flowchart wordt geen concreet handvat voor herevaluatie weergegeven. Het is belangrijk te benadrukken dat dergelijke herevaluatie zowel klinisch als serologisch (totaal en specifiek IgE) noodzakelijk is.
- Voor de herevaluatie van koemelk- en sojamelkallergie bij het jonge kind werd aangegeven dat dit in de praktijk zeker jaarlijks zou moeten gebeuren, gezien deze allergieën vaak op vrij korte termijn verdwijnen.
- Voor het geven van vaccinaties bij kinderen met voedselallergie, zeker wanneer ze allergisch zijn voor wit van ei, geldt dat ze best gevaccineerd worden met vaccins die niet gebaseerd zijn op wit van ei. Algemeen geldt dat het vaccin tegen mazelen/bof/rubella kan gegeven worden, meer risico is aanwezig in het vaccin tegen influenza en het vaccin dat niet gegeven mag worden is dat ter bescherming van gele koorts.

De opmerkingen betreffende de flowchart, waren de volgende:

- Het lijkt nuttig om de ernstige symptomen bij voedselallergie concreet te vermelden in de flowchart, dit helpt de gebruiker om de flowchart beter te kunnen gebruiken en dit niet afzonderlijk moet opgezocht worden.
- Daarnaast lijkt het ook nuttig om concreet te vermelden wat de redenen zijn om voedselallergie te vermoeden.
- Een idee dat vanuit het discussieforum naar voren kwam, was een iets uitgebreidere indeling in 3 groepen: degenen die je in de eerstelijns gezondheidszorg zelf kan behandelen, degenen die je zeker niet zelf kan aanpakken en de groep die je toch best doorstuurt.
- Vanuit de groep van dermatologen in het panel kwam naar voren dat het toch nuttig is om in de flowchart een aparte groep over eczeem wordt opgenomen, omdat in de initiële flowchart alle kinderen met eczeem zouden doorgestuurd worden. Een beter idee is om een duidelijk onderscheid te maken tussen mild tot matig eczeem en ernstig eczeem.
- Een tip die vanuit het discussieforum naar voren kwam, was de mogelijkheid om de flowchart concreter te maken aan de hand van concrete casussen om zo na te gaan welke onderdelen er ontbreken.

Leuvense dagen huisartsgeneeskunde, thema pediatrie

De flowchart werd positief onthaald als houvast voor huisartsen in het beleid bij het vermoeden van een voedselallergie. Verder werd door de huisartsen benadrukt dat de kennis betreffende voedselallergie beperkt is, gezien de relatief lage frequentie van casussen in de huisartsenpraktijk.

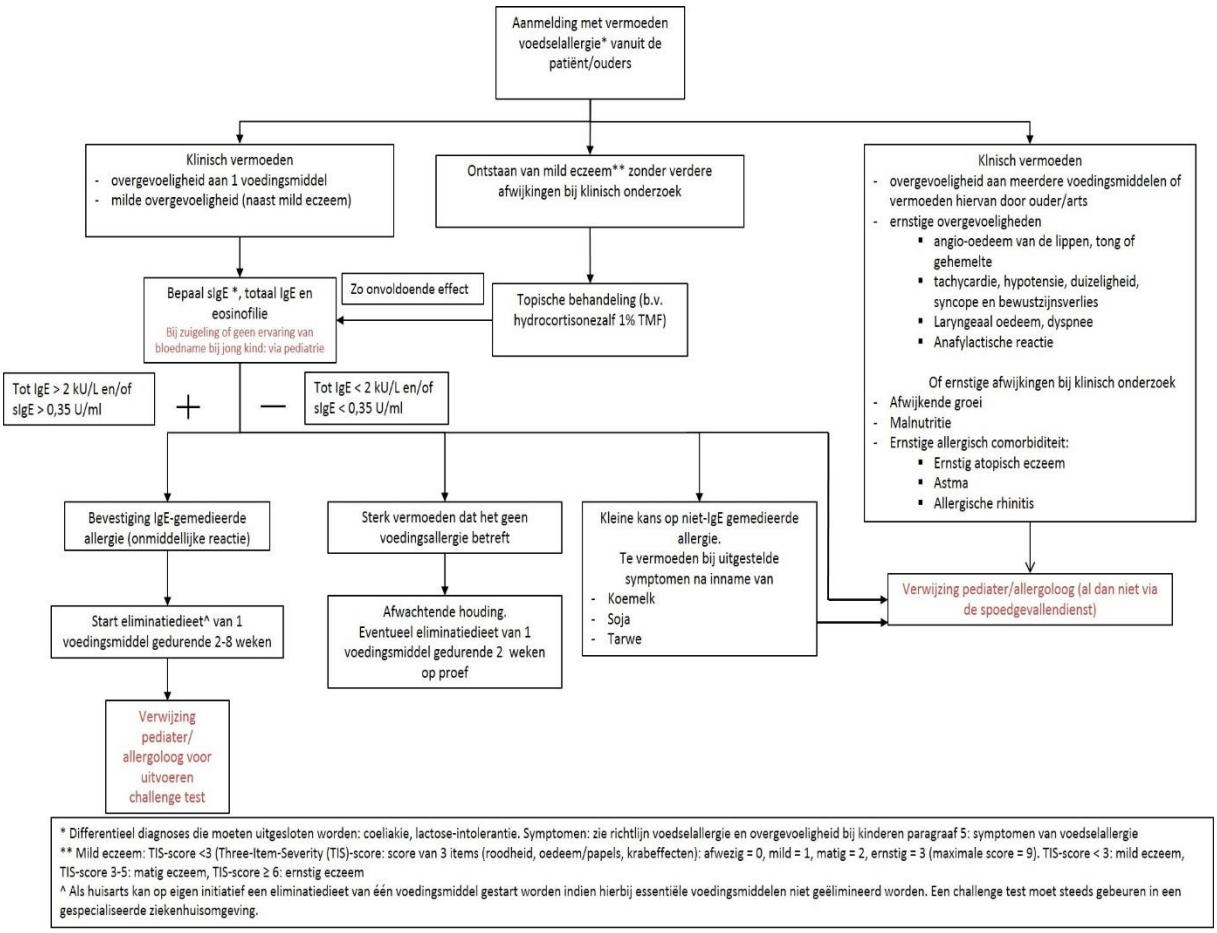
Er werd een duidelijk verschil gezien in het beleid van de huisartsen zonder toepassing van de flowchart en met toepassing. Dit geeft de mogelijkheid tot een meer gestandaardiseerd beleid.

Stap 9. Formuleren van praktijkconsensus

9.1 Opstellen flowchart

Het aanpassen van de flowchart gebeurde op basis van de feedback uit de verschillende groepen waaraan de richtlijn en de flowchart werd voorgelegd, zoals beschreven in stap 8 en in stap 9.3. Het uiteindelijke resultaat is weergegeven in onderstaande figuur.

Figuur 1: definitieve versie flowchart voedselallergie



9.2 Enquête als project

Hoewel de respons op de enquête eerder beperkt was met in totaal 96 artsen die deelnamen, zijn er toch enkele interessante vaststellingen te maken.

9.3 Analyse van de enquêteresultaten

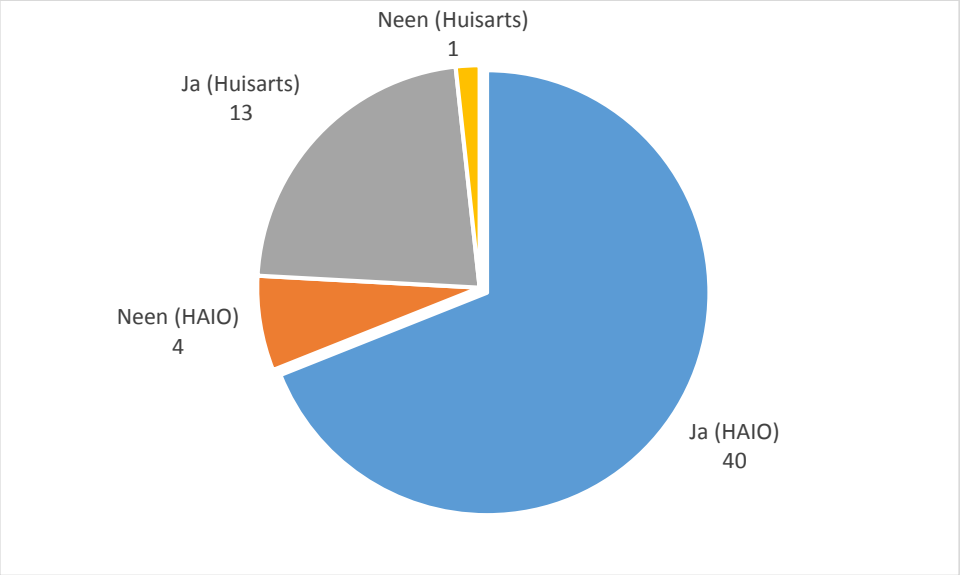
Tabel 9 geeft een overzicht van de eigenschappen van de respondenten. Twee-derde van de respondenten werkt onder het statuut HAIO, wat geen representatieve weergave is van de onderzoekspopulatie. De gemiddelde leeftijd van 30,6 jaar (min. 24 jaar – Max. 58 jaar) en mediaan van 26 jaar is een duidelijke weerspiegeling van de oververtegenwoordiging van de HAIO's. Ook vrouwen zijn met 4/5^{e} van alle respondenten sterk in de meerderheid. Verder doet slechts een heel kleine groep (7) aan een vorm van alternatieve geneeskunde: één arts past homeopathie toe, vijf artsen promoten het gebruik van acupunctuur en twee artsen maken gebruik van kruidengeneeskunde. Door dit kleine aantal, kunnen er geen conclusies getrokken worden betreffende een verschil in beleid bij artsen die een vorm van alternatieve geneeskunde toepassen. Tenslotte zijn meer dan een derde van de respondenten actief in een groepspraktijk met een HAIO, hetgeen de trend naar meer samenwerking en minder solopraktijken bevestigd.

Tabel 9: Eigenschappen van respondenten

	Aantal		***Aantal***
Respondenten	**96**		
Statuut		**Aard praktijk**	
HAIO	72 (75%)	*Groep + HAIO*	36 (38%)
Huisarts	24 (25%)	*Solo + HAIO*	18 (19%)
Geslacht		*Duo + HAIO*	17 (18%)
Man	17 (18 %)	*Groepspraktijk*	11 (11%)
Vrouw	79 (82%)	*Duopraktijk*	7 (7%)
Alternatieve Geneeskunde		*Solopraktijk*	7 (7%)
Nee	89 (93%)		

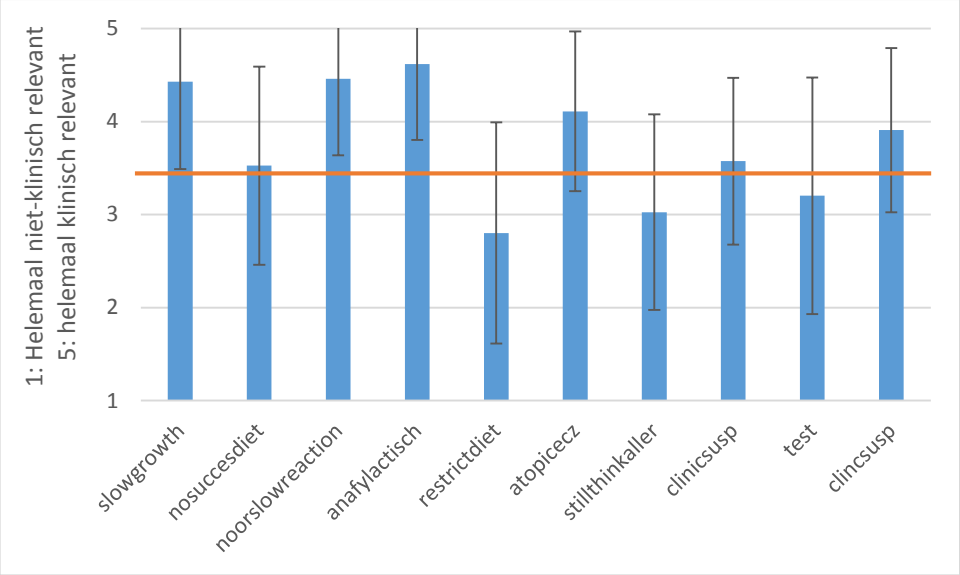
Figuur 2 geeft weer hoeveel artsen de voorgestelde flowchart al dan niet praktisch vinden voor de dagelijkse huisartsenpraktijk. Daaruit blijkt dat 90% (CI 95: 78% - 97%) van de HAIO's en 92% (CI 95: 66% - 100%) van de huisartsen de flowchart inderdaad praktisch zou vinden. Volgens de Fischer-exact test blijkt er geen statistische significant verschil tussen de antwoorden van de HAIO's en de huisartsen.

Figuur 2: Gebruiksvriendelijkheid van flowchart



In de enquête werden de respondenten eveneens gevraagd om aan te geven welke klinische gegevens voor hen belangrijk zijn in het besliskundig proces bij het vermoeden van een voedselallergie. Figuur 3 geeft de gemiddelde scores weer voor de verschillende situaties. Als ondergrens werd gekozen voor een score van 3,5. Dit is een arbitraire grens die niettegenstaande streng is en ons verzekerd van een sterke positieve beoordeling. Uit de resultaten blijkt dat de volgende klinische situaties aanzien werden als zeer klinisch relevant in het besliskundig proces: een vertraagde groei in combinatie met atopisch eczeem, astma, urticaria en/of diarree (slow growth); een of meerdere ernstige acute en/of vertraagde (systemische) reacties na de inname van een voedingsmiddel waarvoor een voedselallergie/-intolerantie bestaat (noorslowreaction); een doorgemaakte anafylactische reactie (anafylactisch).

Figuur 3: Klinische relevantie



Slowgrowth: Vaststellen van een vertraagde groei in combinatie met een of meer van volgende symptomen: atopisch eczeem, astma, urticaria, diarree...	Atopicecz: Significant atopisch eczeem met een vermoeden van een kruis-reactieve voedselallergie
Nosuccesdiet: Uitblijvend succes van een eliminatiedieet van een specifiek voedingsmiddel	Stillthinkaller: Blijvend vermoeden van voedselallergie door de ouders ondanks onvoldoende aanwijzingen uit de anamnese
Noorslowreaction: Een of meerdere ernstige acute en/of vertraagde (systemische) reacties na de inname van een voedingsmiddel waarvoor een voedselallergie/-intolerantie bestaat	Clinisusp: Sterk klinisch vermoeden van een IgE-gemedieerde voedselallergie met een negatieve IgE-antilichaam test of met een familiale atopische context
Anafylactisch: Een doorgemaakte anafylactische reactie	Test: Uitvoeren van een huidpriktest bij kleine kinderen met een vermoeden van voedselallergie
Restrictdiet: Continue, zelfopgelegde beperkingen wat betreft dieet door ouders/voogd van het kind of door het kind zelf	Clinsusp: Klinisch vermoeden van multipele of ernstige voedselovergevoeligheden

Vanwege het te lage aantal respondenten die alternatieve geneeswijzen toepassen is het niet mogelijk om gedegen uitspraken te doen over een al dan niet verschillende aanpak van allergie.

In de enquête werd eveneens gepeild naar de opmerkingen van de artsen bij de flowchart zoals die op dat moment was opgesteld. De opmerkingen werden ingevuld door 58 van de 96 respondenten. Dit geeft aan dat heel wat respondenten afhaakten, waardoor de resultaten van de enquête met omzichtigheid moeten geïnterpreteerd worden. Uit de respons kon echter wel heel wat interessante feedback weerhouden worden. Tabel 10 geeft een deel van de opmerkingen weer verbonden met het aantal artsen die deze opmerking gaven.

Tabel 10: opmerkingen bij flowchart

Opmerkingen	Aantal artsen
Duidelijk	13
Praktisch in gebruik	6
Overzichtelijk	4
Logisch	1
concreet	1
Niet te uitgebreid	4
Gestandaardiseerde tool	1
Duidelijk wanneer doorverwijzen	3
Haalbaar in de huisartsenpraktijk	1

Daarnaast werden nog heel wat kritische bemerkingen gemaakt door de respondenten. De belangrijkste daarvan zijn de volgende:

- Concreter maken wat bedoeld wordt met een eliminatie en challenge test, kan dit uitgevoerd worden door de huisarts?
- 'regelmatige herintroductie': concreter maken, wordt hier bedoeld elk jaar, elke 6 maanden…?
- Bloedonderzoek bij de zuigeling is moeilijk als huisarts en wordt best verwezen naar de pediater
- Leeftijdscategorieën worden best toegevoegd aan de flowchart, gezien het beleid toch verschillend is volgens de leeftijd van het kind
- Ouders weten vaak niet waarvoor het kind eventueel allergisch is, hoe pak je dit dan aan?
- Volgens de flowhart komt het erop neer dat je bijna steeds moet verwijzen
- Hoe kun je weten of het om 1 of meerdere allergieën gaat als het slechts een vermoeden is?
- Teveel tekst in de flowchart
- Legende van de flowchart best uit te breiden
- Er wordt geen onderscheid gemaakt in symptomen bij IgE ten opzichte van niet-IgE gemedieerde allergie, is dit onderscheid te maken?
- Is een doorverwijzing noodzakelijk bij allergische comorbiditeit met een normaal klinisch onderzoek?

Bij het aanpassen van de flowchart werd zoveel mogelijk rekening gehouden met deze opmerkingen. De definitieve versie van de flowchart is terug te vinden onder stap 9.1 in figuur 1.
De legende werd aangepast zodanig dat er meer duidelijkheid is wat betreft de eliminatie/challenge test. Het gedeelte over herintroductie werd weggelaten uit de flowchart gezien deze herintroductie in een gespecialiseerde setting dient te gebeuren.
Er werd meer rekening gehouden met de leeftijd, voornamelijk dan wat betreft het bloedonderzoek bij jonge kinderen (zuigeling en eerste levensjaren).
De opmerking dat er zeer frequent een doorverwijzing is volgens de flowchart is terecht. Het is echter zo dat de aanpak in de huisartsenpraktijk deze in eerste instantie ook vereist. In het verdere beleid na diagnostiek door de pediater of allergoloog speelt de huisarts opnieuw een grotere rol.

In een volgend deel van de enquête werden de 3 voornaamste aanwijzingen of symptomen bevraagd waarbij een arts denkt aan de diagnose van voedselallergie. Ook hier waren er 58 respondenten. Eén persoon gaf aan hier nog niet bij stilgestaan te hebben, één gaf een blanco respons, twee gaven slechts 1 aanwijzing en vier respondenten gaven slechts 2 aanwijzingen om te denken aan de diagnose van voedselallergie.
In tabel 11 staat een lijst van opgegeven aanwijzingen in volgorde van frequentie.

Tabel 11: Aanwijzingen waarbij gedacht wordt aan de diagnose van voedselallergie

Aanwijzing/symptoom	ondercategorie	Aantal respondenten
(atopisch) eczeem		22
Afwijkende groei		22
Gastro-intestinale symptomen	Krampen,diarree en overgeven onmiddellijk na voedingsinname	21
	buikpijn	4
	Chronische diarree	4
	Gastro-oesofageale reflux	1
Urticaria en andere huidreacties		15
Atopie	Persoonlijke voorgeschiedenis atopie	14
	Familiale voorgeschiedenis	9
Succes bij eliminatie en klachten bij herintroductie		6
Symptomen bloedsomloop (hypotensie, anafylaxie)		6
Duidelijk verhaal van de ouders of patiënt bij anamnese		6
Luchtwegsymptomen (bronchoconstrictie)		4
Angio-oedeem		5
Positief bloedonderzoek	Gestegen IgE	3
	Gestegen sIgE	3
Jeuk		2
Klachten enige tijd na het eten		1
oedeem		1
Soort voedsel waarbij reactie		1
Positieve huidpriktest		1
Bij baby's onhoudbaar huilen op vast tijdstip na de voeding		1
Huilen		1
intolerantie		1
vaak ziek		1
2 orgaansystemen spelen mee (huid, gastro-intestinaal of luchtwegen)		1
Niet pluis gevoel		1
Nog niet bij stil gestaan		1

Er werd in de enquête ook gepeild naar de 3 meest voorname criteria om een kind met (het vermoeden van) een voedselallergie te verwijzen naar een pediater of allergoloog. Ook op deze vraag gaven 58 respondenten een antwoord. Twee artsen gaven slechts 1 criterium en acht artsen gaven slechts 2 criteria. Eén arts gaf een blanco antwoord. Tabel 12 geeft de verschillende aangegeven criteria aan in volgorde van frequentie.

Tabel 12: criteria om een patiënt met (vermoeden van) een voedselallergie te verwijzen naar de specialist

Criterium	Aantal respondenten
Gewichtsafwijking, failure to thrive	38
Ernstige reactie, ernstige symptomen	24
Anafylactische reactie	13
(vermoeden van)multipele voedingsallergenen	12
Vraag van ouders, ongerustheid van ouders	7
Geen effect van eliminatie	7
Ernstig eczeem	6
Nood aan diagnostische zekerheid	6
Darmklachten vermoedelijk geassocieerd met voeding	4
Jonge leeftijd	4
Andere geassocieerde pathologieën, atopie	3
Atopie (familiaal)	3
Blijvende klachten	3
Onduidelijk verhaal	2
Verdacht verhaal voor voedingsallergie, onbekend voedselallergeen	2
Beperkingen in dagelijks leven	2
Onduidelijke etiologie	2
Positieve IgE	2
Multipele orgaansystemen	1
tijdsgebrek	1
Klachten niet onder controle met medicatie	1
Astma	1
Negatieve IgE	1
Diarree	1
Nood aan ondersteuning in behandeling	1
Niet-pluis gevoel	1
Uitgebreidheid laesies	1

Zoals reeds aangegeven moeten de bekomen resultaten van de enquête met voorzichtigheid geïnterpreteerd, gezien het beperkte aantal respondenten in zijn geheel en het grote aantal respondenten dat afhaakte voor het tweede deel van de enquête. Toch blijkt duidelijk uit tabel 11 dat de aanwijzingen om te denken aan de diagnose van voedselallergie sterk gevarieerd zijn. Een groot aantal respondenten geeft atopisch eczeem, failure to thrive en gastro-intestinale symptomen aan als aanwijzing voor de diagnose van voedselallergie. Er volgt echter nog een lange lijst van symptomen en aanwijzingen, hetgeen de complexiteit van het onderwerp voedselallergie weergeeft. Het merendeel van de aangegeven symptomen en aanwijzingen is correct, maar uit de antwoorden blijkt duidelijk dat artsen in hun diagnostiek van voedselallergie zeer uiteenlopend te werk gaan en denken. De richtlijn en de flowchart zou hen hierbij een meer concrete houvast kunnen bieden. Uit tabel 12, waar de reden voor verwijzing bevraagd wordt, wordt eenzelfde fenomeen waargenomen. Een aantal criteria worden frequent aangegeven zoals failure to thrive, ernstige reacties en anafylactische reacties en het vermoeden van multipele voedingsallergenen. Daarnaast wordt ook hier gezien dat er nog heel wat andere criteria aangegeven worden waardoor artsen zich laten leiden. Ook op het vlak van verwijzing blijkt duidelijk dat er nog geen gestandaardiseerde aanpak gehanteerd wordt door de artsen die de enquête invulden.
Dit kan doen besluiten dat een meer gestandaardiseerde aanpak binnen het complexe domein van voedselallergie zeker noodzakelijk is voor de huisarts. Dit is dan ook het doel van de richtlijn zoals ze aangepast werd naar de Belgische zorgcontext, evenals van de opgestelde flowchart.

Stap 10. Finaal nazicht door leescommissie

De oorspronkelijke aanbeveling werd op basis van de peer review en de enquête verder aangepast tot zijn huidige vorm. Deze laatste versie werd opnieuw voorgelegd aan de leescommissie van EBMPracticeNet ter goedkeuring.

4. Discussie

Het domein van voedselallergie en -overgevoeligheid is zeer dynamisch. Er gebeurt veel onderzoek, waardoor de aanbevelingen die nu gelden ook snel kunnen veranderen. Het is dus belangrijk dat deze richtlijn regelmatig herlezen en aangepast wordt aan de recente literatuur. Reeds tijdens het anderhalf jaar waarin de richtlijn werd aangepast, was er zoveel nieuw gepubliceerde literatuur voorhanden dat er reeds kleine aanpassingen werden doorgevoerd op basis van deze nieuwe literatuur.

Bij het eerste nazicht door de leescommissie werd de aanbeveling gegeven tot een mineure adaptatie van de richtlijn. Dit valt te bediscussiëren gezien er uit het literatuuronderzoek bleek dat heel wat van de aanbevelingen in mindere of meerdere mate adaptatie behoefden. Er kan dus zeker gesteld worden dat de opgestelde richtlijn majeur eerder dan mineur geadapteerd is.

De enquête werd verdeeld via de ICHO website, via de seminariegroep van Ann Van Damme en via enkele LOK-groepen. Dit heeft een duidelijke selectiebias veroorzaakt in de richting van een oververtegenwoordiging van HAIO's. Tussen de huisartsen en de HAIO's die meededen aan de test is er echter geen significant verschil aangetoond wat betreft hun antwoorden.
Door deze specifieke manier van verspreiden van de enquête, werd waarschijnlijk een homogene groep van artsen bereikt. Het betreft voornamelijk artsen die bezig zijn met hun opleiding tot huisarts en artsen die opleiding geven aan beginnende huisartsen. Dit geeft mogelijks geen globaal beeld van de algemene huisarts in Vlaanderen.

Bovendien bleek ook dat de enquête door 38 artsen niet werd vervolledigd. Dit wil zeggen dat slechts 58 van de 96 respondenten de volledige enquête hebben ingevuld. Dit ligt vermoedelijk aan de vraagstelling en de complexiteit van het onderwerp.

Over het algemeen kan gesteld worden dat de enquête aantoont dat de aangepaste richtlijn en bijhorende flowchart positief wordt onthaald.

5. Conclusie

Het samenleggen van bovenstaande punten geeft aan dat het adapteren van de Duodecim richtlijn over voedselallergie en overgevoeligheid nuttig en noodzakelijk is. De oorspronkelijke richtlijn werd vergeleken met andere richtlijnen, maar eveneens met recente informatie uit meta-analyses, randomised controlled trials (RCT). Er kwam feedback uit de presentatie voor een seminariegroep van huisartsen in opleiding (HAIO), een panel van specialisten in de allergologie, een enquête en een voorstelling op de Leuvens dagen huisartsgeneeskunde, thema pediatrie. Op basis van deze verschillende bronnen werd een aangepaste, verfijnde en verduidelijkte versie van de Duodecim richtlijn bekomen, aangepast aan de Belgische zorgcontext met als doel een houvast te creëren voor artsen in hun diagnostiek en beleid bij (het vermoeden van) een voedselallergie bij kinderen. Eveneens werd ter ondersteuning van het beleid bij voedselallergie door de huisarts een flowchart opgesteld die positief onthaald werd door de verschillende groepen bij peer review.

6. Referenties

1. The ADAPTE Collaboration. The ADAPTE Process: Resource Toolkit for Guideline Adaptation. Version 2.0. 2009.
2. AGREE Next Steps Consortium. Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation (AGREE) II Instrument. www.agreetrust.org. 2009.
3. Delvaux N. VdVS, Philips H., Van Royen P., Vanschoenbeek J., Goossens M. . Handboek adaptatie duodecimrichtlijnen. 2013.
4. Guyatt GH OA, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ. Rating quality of evidence and strength of recommendations GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. BMJ. 2008(336):924-6.
5. Kramer MS, Kakuma R. Cochrane in context: Maternal dietary antigen avoidance during pregnancy or lactation, or both, for preventing or treating atopic disease in the child. Evidence-based child health : a Cochrane review journal. 2014;9(2):484-5.
6. Longo G, Berti I, Burks AW, Krauss B, Barbi E. IgE-mediated food allergy in children. Lancet. 2013;382(9905):1656-64.
7. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: Epidemiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. The Journal of allergy and clinical immunology. 2014;133(2):291-307; quiz 8.
8. Osborn DA, Sinn JK. Prebiotics in infants for prevention of allergy. The Cochrane database of systematic reviews. 2013;3:Cd006474.
9. Fleischer DM, Spergel JM, Assa'ad AH, Pongracic JA. Primary prevention of allergic disease through nutritional interventions. The journal of allergy and clinical immunology In practice. 2013;1(1):29-36.
10. Jutel M, Papadopoulos NG, Gronlund H, Hoffman HJ, Bohle B, Hellings P, et al. Recommendations for the allergy management in the primary care. Allergy. 2014;69(6):708-18.
11. Metcalfe J, Prescott SL, Palmer DJ. Randomized controlled trials investigating the role of allergen exposure in food allergy: where are we now? Current opinion in allergy and clinical immunology. 2013;13(3):296-305.
12. Gupta RS, Dyer AA, Jain N, Greenhawt MJ. Childhood food allergies: current diagnosis, treatment, and management strategies. Mayo Clinic proceedings. 2013;88(5):512-26.
13. Boyce JA, Assa'ad A, Burks AW, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of food allergy in the United States: summary of the NIAID-sponsored expert panel report. Nutrition research (New York, NY). 2011;31(1):61-75.
14. Fox AT, Lloyd K, Arkwright PD, Bhattacharya D, Brown T, Chetcuti P, et al. The RCPCH care pathway for food allergy in children: an evidence and consensus based national approach. Archives of disease in childhood. 2011;96 Suppl 2:i25-9.
15. Burks AW, Land MH. Long-term follow-up of IgE-mediated food allergy: determining persistence versus clinical tolerance. Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology. 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? The American journal of clinical nutrition. 2011;94(6 Suppl):2012s-7s.
17. Sheikh A, Simons FE, Barbour V, Worth A. Adrenaline auto-injectors for the treatment of anaphylaxis with and without cardiovascular collapse in the community. The Cochrane database of systematic reviews. 2012;8:Cd008935.
18. Bergmann MM, Caubet JC, Boguniewicz M, Eigenmann PA. Evaluation of food allergy in patients with atopic dermatitis. The journal of allergy and clinical immunology In practice. 2013;1(1):22-8.

7. Bijlagen

Bijlage 1: mededeling onderwerp

Formulier : mededeling onderwerp project

Naam haio: Karen Ferson

Titel van het project : Adaptatie van een duodecimrichtlijn

Adaptatie van Duodecim-richtlijn "Food allergy and hypersensitivity in children" op EBMPracticeNet.be

Achtergrond/Aanleiding:

EBMPracticeNet verzamelt richtlijnen van verschillende Belgische organisaties alsook van de Finse wetenschappelijke huisartsenvereniging Duodecim op haar website. Voor een aantal van deze richtlijnen zijn er moeilijkheden omdat zij niet in België toepasbaar zijn. Deze richtlijnen dienen gescreend en aanagegepast te worden.

Concrete vraagstelling:

Welke aanpassingen zijn nodig opdat de Duodecim-richtlijn "Food allergy and hypersensitivity in children" wetenschappelijk correcte aanbevelingen voor goede medische praktijkvoering zou bevatten die praktisch toepasbaar zijn in de Belgische zorgcontext.

Geplande methode:

Voor de adaptatie van de Duodecim-richtlijnen wordt samengewerkt met 1 haio('s). Elke haio is verantwoordelijk voor twee klinische vragen die aan bod komen in de Duodecim-richtlijn. De *eerste* fase is gericht op screening van de Duodecim-richtlijn en wordt onderverdeeld in 5 stappen: definiëren van klinische vragen, ondernemen van een systematische zoektocht door de relevante medische literatuur, screenen van literatuur, waarderen van literatuur en ten slotte formuleren van praktijkaanbevelingen. Alle gegevens die verzameld werden bij de uitvoering van stap 1 t.e.m. stap 5 worden voorgelegd aan de leescommissie van EBMPracticeNet. Dit dient als tussentijdse controle op het werkproces en de geselecteerde inhoud. De *tweede* fase heeft als doel de adaptatie van de Duodecim-richtlijn volgens de eerder gemaakte conclusies. In de *derde* fase wordt de geadapteerde richtlijn ter beoordeling voorgelegd aan een groep van gebruikers. Deze groep kan een LOK-groep of een haio-seminariegroep zijn. De opmerkingen van deze groep worden elk afzonderlijk behandeld en indien van toepassing worden er aanpassingen aan de tekst aangebracht. Als laatste stap van de implementatiefase volgt een toetsing in de eigen opleidingspraktijk waarbij eventuele barrières worden geïdentificeerd om de richtlijn uit te voeren. Aan de hand van de gemaakte analyse wordt een afspraak voor de praktijk voorgesteld. Het proces wordt afgerond met een finaal nazicht van de geadapteerde richtlijn door de leescommissie van EBMPracticeNet en publicatie ervan op ebmpracticenet.be.

Bijlage 2: samenvattende tabel GRADE

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