



Federatie
**Medisch
Specialisten**

Koemelkallergie bij kinderen

Inhoudsopgave

Koemelkallergie bij kinderen	1
Inhoudsopgave	2
Koemelkallergie bij kinderen	3
Symptomen van koemelkallergie	6
Kunstvoeding in de diagnostische fase van koemelkallergie	12
Effecten provocatietest koemelkallergie	19
Verwijzing bij koemelkallergie	26
Locatie provocatietest koemelkallergie	30
Methode provocatietest koemelkallergie	38
Communicatie bij koemelkallergie	43

Koemelkallergie bij kinderen

Waar gaat deze richtlijn over?

Deze richtlijn richt zich op wat volgens de huidige maatstaven de beste zorg is voor kinderen met koemelkallergie. In de richtlijn komen de volgende onderwerpen aan de orde:

- Bij welke klachten en bevindingen bij lichamelijk onderzoek aan koemelkallergie gedacht moet worden
- Welke kunstvoeding het meest geschikt is bij kinderen waarnaar onderzoek wordt gedaan of ze een koemelkallergie hebben of niet
- Wat de gewenste en ongewenste effecten van de provocatietesten zijn bij onderzoek naar koemelkallergie
- Wanneer het wenselijk of vereist is dat een patiënt verwezen wordt naar een diëtist als er onderzoek wordt gedaan naar koemelkallergie
- Waar en hoe de provocatietesten voor koemelkallergie het beste kunnen worden gedaan: thuis, bij de huisarts/consultatiebureau of in een ziekenhuis
- Hoe de communicatie tussen de ouders, behandelaars onderling (huisarts, jeugdarts, kinderarts en diëtist) moet verlopen om het onderzoekstraject goed te doorlopen

Voor wie is deze richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is bestemd voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor kinderen met een koemelkallergie.

Voor patiënten

Koemelkallergie is een allergie voor eiwitten die in koemelk zitten. Een allergie is een abnormale reactie van het immuunsysteem op een onschuldige stof. Koemelkallergie komt vooral op de zuigelingenleeftijd voor, maar kan ook bij oudere kinderen voor komen. Kinderen met een koemelkallergie krijgen klachten als ze iets eten of drinken waar koemelkeiwit in zit. Deze klachten kunnen zijn: huiduitslag, maag- en darmproblemen, en luchtwegproblemen. Koemelkallergie komt bij 1 tot 3 procent van de kinderen voor.

Meer informatie over koemelkallergie bij kinderen is te vinden op Thuisarts:

<http://www.thuisarts.nl/voedselovergevoeligheid/mijn-kind-is-overgevoelig-voor-voedsel>

Meer informatie over voedselallergie is te vinden op de website van de patiëntenorganisatie:

<http://www.voedselallergie.nl/allergenen/23-melk.html>

Hoe is de richtlijn tot stand gekomen?

Het initiatief voor deze richtlijn is afkomstig van Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK). De richtlijn is opgesteld door een multidisciplinaire commissie met vertegenwoordigers vanuit de kinderartsen, huisartsen, diëtisten, epidemiologen en artsen jeugdgezondheidszorg. De patiëntenverenigingen Stichting Voedselallergie en het Nederlands Anafylaxis Netwerk zijn benaderd voor commentaar. Deze commentaren zijn verwerkt in de uiteindelijke versie.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-09-2012

Laatst geautoriseerd : 12-09-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- NICE clinical guideline 116 Food allergy in children and young people National Institute for Health and Clinical Excellence (2011). Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. www.nice.org.uk/guidance/CG116.
- Fiochhi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K et al. World Allergy Organisation (WAO) diagnosis and rationale for action against cows milk allergy (DRAC-MA) guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21 suppl:1-125.
- Boyce JA, Assaad A, Burks WA, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, 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;126(suppl 1):S1-58.
- Kok EE, Meijer Y, Kentie PA, Pasmans SG, Knulst AC, Hoekstra MO. Oropharyngeal symptoms predict objective symptoms in double-blind, placebo-controlled food challenges to cow's milk. *Allergy* 2009;64:1226-7.
- El-Hodhod MA, Younis NT, Zaitoun YA, Daoud SD. Cows milk allergy related pediatric constipation: Appropriate time of milk tolerance. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21:e407-12.
- Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:647-53.
- Van der Velde JL, Flokstra-de Blok BM, Dunngalvin A, Hourihane JO, Duiverman EJ, Dubois AE. Parents report better health-related quality of life for their food-allergic children than children themselves. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1431-9.
- Chafen JJS, Newberry SJ, Riedl MA, Bravata DM, Maglione M, Suttorp M et al. Diag-nosing and magaging common food allergies. A systematic review. *JAMA* 2010; 303:1848-56.
- Lucassen PLB, Albeda FW, van Reisen MT, Silvius AM, Wensing C, Luning-Koster MN. NHG-Standaard Voedselovergevoeligheid. Eerste herziening. *Huisarts Wet* 2010;53:537-53.
- Meijer Y, Brand PLP, Duijvesteijn Y, Vlieg-Boerstra BJ. Diagnostiek naar voedselallergie in de 2e lijn. Consensus sectie kinderallergologie. *Ned Tijdsch Geneesk* (geaccepteerd).
- Bruin-Weller MS de, Knulst AC, Meijer Y, CAFM Bruijnzeel-koomen, SGM Pasmans. Eval-uation of the child with atopic dermatitis, *Clin Exp Allergy* 2012;42:352-62.
- Willemsen MG, Valburg RWC van, Dirven-Meijer PC, Oranje AP, van der Wouden JC, Moed H. et al, Determination the severity of atopic dermatitis in children presenting in gen-eral practice: an easy and fast method. *Dermatol Res Pract* 2009;2009:357046.
- Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G et al.. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2007;62:857-71.
- Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link? *Pediatrics* 2002;110:972-84.
- Syrigou EJ, Pitsios C, Panagiotou I, Chouliaras G, Kitsiou S, Kanariou M, Roma-Giannikou E. Food allergy-related paediatric constipation: the usefulness of atopy patch test. *Eur J Pediatr* 2011;170:1173-8.
- Lucassen P. Colic in infants. *Clin Evid (online)* 2010;02:309.
- Multidisciplinaire richtlijn Excessief huilen bij zuigelingen (in ontwikkeling). www.ncj.nl
- Cavataio F, Carroccio A, Iacono G. Milk-induced reflux in infants less than one year of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000;30(suppl):S36-44.
- Kamer B, Chilarski A, Lange A, Piaseczna-Piotrowska A. Gastroesophageal reflux in in-fants with food allergy. *Med Sci Monit* 2000;6:348-52.
- Nielsen RG, Bindslev-Jensen C, Kruse-Andersen S, Husby S. Severe gastroesophageal reflux disease and cow milk

- hypersensitivity in infants and children: disease association and evaluation of a new challenge procedure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:383-91.
- Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:11-28.
- Steffen RM, Wyllie R, Petras RE, Caulfield ME, Michener WM, Firor HV et al. The spectrum of eosinophilic gastroenteritis. *Clin Pediatr* 1991;30:404-11.
- Machida HM, Catto Smith AG, Gall DG, Trevenen C, Scott RB. Allergic colitis in infancy: clinical and pathologic aspects. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19:22-6.
- Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, Verma R, Mascarenhas M, Semeao E, et al. Eosinophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1198-206.
- Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gastroenterology* 2007;133:1342-63.
- Leonard SA, Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: an update on natural history and review of management. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:95-101.
- Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, Cantarero MD, Notarbartolo A. Chronic constipation as a symptom of cow milk allergy. *J Pediatr* 1995;126:34-9.
- Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Constitutioneel eczeem. Utrecht: CBO, 2006.

Symptomen van koemelkallergie

Uitgangsvraag

Bij welke symptomen, aanwijzingen uit de (voedings)anamnese en lichamelijk onderzoek moet worden gedacht aan of overgegaan tot diagnostiek van KMA?

Aanbeveling

De diagnostiek van koemelkallergie begint met het nagaan van de klinische symptomen of met het vermoeden van de (ouders van de) patiënt of de hulpverleners dat de symptomen veroorzaakt worden door KMA (zie aanverwant product 'Uitwerking van de aanbevelingen')

Als de klinische symptomen aan KMA doen denken, wordt vervolgens een op KMA gerichte (voedings)anamnese afgenomen en wordt lichamelijk onderzoek verricht

In de 1^e lijn wordt onderzoek naar sensibilisatie voor koemelk afgeraden

In de 2^e en 3^e lijn wordt bij een vermoeden van IgE-gemedieerde symptomen onderzoek naar sensibilisatie tegen koemelk uitgevoerd als er sprake is van:

- Duidelijke atopische symptomatologie (uitgebreid constitutioneel eczeem, hooikoorts, astma of anamnese van directe reacties op andere voedingsmiddelen), om te bepalen wat het onderliggende mechanisme is (IgE-gemedieerd of niet), maar niet als indicator voor de aanwezigheid van KMA
- Onduidelijkheid over de aard van het voedingsmiddel
- Doorgemaakte ernstige reacties: als hulpmiddel bij de identificatie van het verdachte voedingsmiddel

Overwegingen

- In de knelpuntanalyse kwam naar voren dat er te snel wordt gedacht aan KMA en dat er onduidelijkheid is over de symptomen door het specifieke karakter ervan. Anderzijds komt het in de praktijk voor dat kinderen met een verhoogd risico op KMA of op ernstige reacties op koemelk niet tijdig worden herkend. Hierdoor bestaat enerzijds de kans op overdiagnostiek, terwijl anderzijds bij een kleine groep kinderen de diagnose KMA laat wordt gesteld. Een zorgvuldige diagnose is belangrijk omdat onterecht voorgeschreven eliminatiediëten nadelige effecten kunnen hebben, zoals afbuigende groei, stagnerende introductie van bijvoeding, fixatie op voedsel als oorzaak van onschuldige symptomen, sociale isolatie en een nadelige invloed op de kwaliteit van leven (2,7-10). Een ander nadeel van overdiagnostiek is dat kinderen die werkelijk lijden aan voedselallergie, minder serieus genomen worden en dat de ernst van de aandoening wordt onderschat (8).

Daarom heeft de werkgroep besloten om bij de verdere uitwerking van de aanbevelingen de symptomen uitgebreid weer te geven en:

- Differentiaaldiagnostisch ook andere oorzaken die de klachten kunnen veroorzaken te benoemen;

- Symptomen te benoemen waarbij nadrukkelijk niet aan KMA moet worden gedacht;
- Symptomen te benoemen waarbij nadrukkelijk wel aan KMA moet worden gedacht;
- De relatie tussen KMA en constitutioneel eczeem (9,11), refluxziekte, eosinofiele oesofagitis, eosinofiele gastro-enteritis en enterocolitis, FPIES en obstipatie nader toe te lichten, omdat over de rol van KMA bij deze aandoeningen veel onduidelijkheid bestaat.

Ook is op basis van de ernst van de klinische symptomen een tweedeling gemaakt in patiënten die gediagnostiseerd kunnen worden in de 1^e lijn en patiënten die moeten worden verwezen naar de 2^e/3^e lijn.

Tenslotte is besloten om de aanduiding van symptomen van de NICE-richtlijn (IgE-gemedieerd en niet-IgE-gemedieerd) te vervangen door de volgende benaming: directe symptomen (optredend binnen enkele minuten tot 2 uur na inname) en vertraagde symptomen (optredend na 2 uur tot enkele dagen na inname). De reden hiervoor is dat in deze richtlijn de bepaling van specifiek IgE in de 1^e lijn wordt afgeraden, en slechts op indicatie in de 2^e lijn wordt ingezet.

Sensibilisatieonderzoek

Voor het onderzoek naar sensibilisatie kan specifiek IgE tegen koemelk worden bepaald en kan een huidpriktest (SPT) met koemelk worden uitgevoerd.

In de 1^e lijn wordt een sIgE-bepaling voor koemelk of een 'screeningtest voor voedselallergenen' (IgE-bepalingen voor een mix van voedingsmiddelen) afgeraden. Bij de aanwezigheid van sIgE voor koemelk is sensibilisatie aangetoond, maar is nog niet bewezen dat er een verband bestaat met de symptomen. Anderzijds kan een kind aan KMA lijden zonder aantoonbare sensibilisatie (1-3). Over het algemeen zijn sensitiviteit en specificiteit van sIgE en SPT bij KMA laag en lopen de gevonden waarden erg uiteen (1,2). Hierdoor bestaat de kans dat bij kinderen met sensibilisatie voor koemelk de diagnose KMA onterecht alleen op basis van sensibilisatieonderzoek wordt gesteld, vooral bij specifieke symptomen, zoals buikpijn en rode huiduitslag.

In de 2^e en 3^e lijn kan sensibilisatieonderzoek op indicatie worden uitgevoerd bij kinderen met een vermoeden van IgE-gemedieerde, dus meestal directe symptomen. Alleen bij directe symptomen is het dus in sommige gevallen zinvol om sIgE te bepalen of een SPT met koemelk te verrichten (1,2).

De DRACMA (2) raadt af om sensibilisatieonderzoek uit te voeren als er een koemelk provocatie wordt uitgevoerd. De werkgroep acht het echter wel zinvol om bij de volgende indicaties sensibilisatieonderzoek te doen, onafhankelijk van het feit of er een voedselprovocatie wordt uitgevoerd:

- Duidelijk atopische symptomatologie (uitgebreid constitutioneel eczeem, hooikoorts, astma, anamnese van directe reacties op andere voedingsmiddelen).

Sensibilisatieonderzoek is niet nuttig voor de diagnose, maar wel om te bepalen wat het onderliggende mechanisme is (IgE-gemedieerd of niet-IgE-gemedieerd) en voor de prognose wat betreft atopische symptomen. Sensibilisatie voor koemelk, samen met de aanwezigheid van matig (TIS-score 3-6) tot ernstig constitutioneel eczeem (TIS-score ≥ 6), verhoogt verder de kans op sensibilisatie voor andere sterk allergene producten (3,12);

- Bij een positieve koemelkprovocatie kan in de 2^e en 3^e lijn de snelheid van afname van sIgE wellicht

gebruikt worden bij de beslissing of een volgende provocatie geïndiceerd is, hoewel de literatuur tegenstrijdige resultaten laat zien (2);

- Onduidelijkheid over de relatie tussen de ingenomen voedingsmiddelen en ontstane klachten;
- Anafylaxie na inname van (een product met) koemelk (zie module 'Locatie provocatietest koemelkallergie'), waarmee de diagnose kan zijn gesteld.

Voor een goede interpretatie van de test is het van belang dat de tests uitsluitend worden aangevraagd:

- Als de (voedings)anamnese daar aanleiding toe geeft (zoals het optreden van directe reacties) én
- als de behandelaar voldoende kennis heeft om de betekenis van de test te kunnen interpreteren (1).

Conclusies

Kwaliteit van het bewijs	Door het nagaan van klinische symptomen, het afnemen van de (voedings)anamnese en het doen van lichamelijk onderzoek kunnen relevante aanwijzingen worden verkregen op grond waarvan het diagnostisch onderzoek naar KMA geïndiceerd is.
Laag	NICE guidelines, 2011.

Samenvatting literatuur

Bij het beantwoorden van deze klinische vraag heeft de werkgroep ervoor gekozen om uit te gaan van de NICE-richtlijn (1), aangevuld met informatie van de DRACMA (2) en NIAID (3). Redenen hiervoor zijn:

- Uitgangsvraag 1 van NICE ("What elements should be included in an allergy-focussed clinical history?") kwam precies overeen met uitgangsvraag 1 van deze richtlijn en heeft betrekking op zowel klinische symptomen en anamnestiche gegevens als lichamelijk onderzoek;
- In de NICE-richtlijn wordt uitgegaan van symptomen en niet van diagnoses. De werkgroep geeft de voorkeur aan het weergeven van symptomen, omdat de patiënt zich meestal met symptomen presenteert, en niet met al gestelde diagnoses;
- In de NICE-richtlijn zijn de symptomen helder en overzichtelijk weergegeven. Daarnaast wordt duidelijk aangegeven in welke volgorde de hulpverlener te werk kan gaan voor de verdere diagnostiek van KMA.

Nice-richtlijn (1)

Er werden geen RCT's gevonden die (voedings)anamnestische gegevens vergeleken met het niet afnemen van de (voedings)anamnese. Daarom zijn studies geëvalueerd waarin (voedings)anamnestische gegevens werden vermeld om patiëntkenmerken (leeftijd, geslacht, gezinsanamnese enz.), klinische verschijnselen, (voedings)anamnestische gegevens en kenmerken van lichamelijk onderzoek te identificeren die aanleiding moeten vormen voor nader onderzoek naar voedselovergevoeligheid. Hiervoor zijn 10 studies geselecteerd en

beoordeeld. Ze bleken alle van lage kwaliteit. Daarnaast zijn 6 reviews beoordeeld op factoren die een voorspellende waarde hebben voor het bestaan van voedselallergie. De afzonderlijke studies zijn beoordeeld met de principes van GRADE.

Uit de 10 studies die de (voedings)anamnese gebruikten voor de diagnostiek van voedselallergie kwamen de volgende relevante items naar voren: leeftijd, geslacht, gezinsanamnese voor atopische ziekten, directe reacties (binnen 2 uur na inname), allergische symptomen (huid, neus, ogen, luchtwegen, maag en darmen en cardiovasculair), eerder doorgemaakte voedselallergieën, het niet ontstaan van tolerantie, duur van de borstvoeding, leeftijd bij introductie van koemelk en bijvoeding, huidige dieetgewoonten, roken of roken in nabijheid van het kind, in het verleden gediagnosticeerde symptomen, huidige medicatie, bezit van huisdieren en blootstelling aan allergenen in de omgeving. Uit de reviews van lage tot matige kwaliteit kwamen de volgende risicofactoren naar voren voor voedselallergie: atopische ziekten bij ouders, broertjes of zusjes (lage kwaliteit), vroeg optreden van constitutioneel eczeem en ernstiger vormen van constitutioneel eczeem (matige kwaliteit), vroege blootstelling aan voedselallergenen via de borstvoeding en het dieet van de moeder (tegenstrijdig bewijs van lage kwaliteit), keizersnede (variabel bewijs van lage tot matige kwaliteit), roken door de moeder tijdens de zwangerschap (lage kwaliteit), maag-darm- en huidsymptomen en systemische anafylaxie (lage kwaliteit).

Aanvullende literatuur

Voor deze uitgangsvraag zijn 1 RCT (4) en 2 observationele studies (5,6) geselecteerd en beoordeeld.

Kok et al (4) selecteerden in een derdelijnsallergiecentrum 52 kinderen met een positieve DBPGVP (leeftijd 0,4-13,2 jaar) voor koemelk en onderzochten of subjectieve orale allergiesymptomen (OAS) voor melk het ontstaan van objectieve symptomen voorspelden. OAS traden op bij 19,2% van de provocaties (10 kinderen). Bij 9 van de 10 kinderen gingen deze symptomen vooraf aan objectieve symptomen. Gezien de sterk geselecteerde studiepopulatie zijn deze resultaten niet generaliseerbaar naar algemene ziekenhuizen en de 1^e lijn.

El Hodhod et al (5) includeerde in een observationele studie van lage kwaliteit 27 kinderen met chronische functionele obstipatie die niet goed reageerden op laxantia. De controlegroep bestond uit 30 kinderen, gematcht voor leeftijd en geslacht. De kinderen volgden gedurende 1 maand een koemelkvrij dieet, gevolgd door een verlengde open provocatie gedurende 2 weken, oplopend met 10 ml kunstvoeding of volle melk per dag. 21 van de 27 kinderen verbeterden op het dieet (responders), 6 verbeterden niet (non-responders). De gemiddelden waarden van sIgE en β -lactoglobuline van de responders was significant hoger (respectievelijk $0,82 \pm 0,08$ en $0,79 \pm 0,13$ IU/ml) dan die van de kinderen in de controlegroep (respectievelijk $0,26 \pm 0,14$ en $0,27 \pm 0,14$ IU/ml) en van de non-responders (respectievelijk $0,99 \pm 0,08$ en $0,95 \pm 0,14$ IU/ml). Doordat analyses en beoordeling niet geblindeerd hebben plaatsvonden, is er een overschatting van de positieve correlatie tussen sensibilisatie voor koemelk en obstipatieresultaat door bias. Bovendien kan ook tegen andere eiwitten dan β -lactoglobuline sensibilisatie optreden. De resultaten van de interventie zijn niet goed beschreven. Het kwaliteit van het bewijs is laag.

De studie van Katz et al (6) betreft een prospectieve cohortstudie (13.234 pasgeborenen, response rate 98,4%) naar prevalentie en natuurlijk beloop van 'food protein-induced enterocolitis syndrome' (FPIES) voor koemelk bij kinderen jonger dan 9 maanden in Israël. De cumulatieve incidentie van FPIES door koemelkallergie was 0,34% (44/13.019 kinderen). De symptomen begonnen bij alle kinderen onder de leeftijd van 6 maanden. 90% van de kinderen was tolerant op de leeftijd van 3 jaar. Doordat de diagnose koemelkallergie met open provocaties heeft plaatsvonden, is de uitkomst mogelijk overschat door bias. Omdat de diagnose FPIES in Nederland niet veel gesteld wordt, zijn de resultaten van deze studie niet generaliseerbaar naar de Nederlandse situatie.

Zoeken en selecteren

Zie aanverwant product 'Overzicht zoekresultaten'.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-09-2012

Laatst geautoriseerd : 12-09-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- NICE clinical guideline 116 Food allergy in children and young people National Institute for Health and Clinical Excellence (2011). Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. www.nice.org.uk/guidance/CG116.
- Fiochhi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K et al. World Allergy Organisation (WAO) diagnosis and rationale for action against cows milk allergy (DRAC-MA) guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21 suppl:1-125.
- Boyce JA, Assaad A, Burks WA, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, 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;126(suppl 1):S1-58.
- Kok EE, Meijer Y, Kentie PA, Pasmans SG, Knulst AC, Hoekstra MO. Oropharyngeal symptoms predict objective symptoms in double-blind, placebo-controlled food challenges to cow's milk. *Allergy* 2009;64:1226-7.
- El-Hodhod MA, Younis NT, Zaitoun YA, Daoud SD. Cows milk allergy related pediatric constipation: Appropriate time of milk tolerance. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21:e407-12.
- Katz Y, Goldberg MR, Rajuan N, Cohen A, Leshno M. The prevalence and natural course of food protein-induced enterocolitis syndrome to cow's milk: a large-scale, prospective population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:647-53.
- Van der Velde JL, Flokstra-de Blok BM, Dunningalvin A, Hourihane JO, Duiverman EJ, Dubois AE. Parents report better health-related quality of life for their food-allergic children than children themselves. *Clin Exp Allergy* 2011;41:1431-9.
- Chafen JJS, Newberry SJ, Riedl MA, Bravata DM, Maglione M, Suttorp M et al. Diag-nosing and magaging common food allergies. A systematic review. *JAMA* 2010; 303:1848-56.
- Lucassen PLB, Albeda FW, van Reisen MT, Silvius AM, Wensing C, Luning-Koster MN. NHG-Standaard Voedselovergevoeligheid. Eerste herziening. *Huisarts Wet* 2010;53:537-53.
- Meijer Y, Brand PLP, Duijvesteijn Y, Vlieg-Boerstra BJ. Diagnostiek naar voedselallergie in de 2e lijn. Consensus sectie kinderallergologie. *Ned Tijdsch Geneesk* (geaccepteerd).
- Bruin-Weller MS de, Knulst AC, Meijer Y, CAFM Bruijnzeel-koomen, SGM Pasmans. Eval-uation of the child with atopic dermatitis, *Clin Exp Allergy* 2012;42:352-62.
- Willemsen MG, Valburg RWC van, Dirven-Meijer PC, Oranje AP, van der Wouden JC, Moed H. et al, Determination the severity of atopic dermatitis in children presenting in gen-eral practice: an easy and fast method. *Dermatol Res Pract* 2009;2009:357046.
- Muraro A, Roberts G, Clark A, Eigenmann PA, Halken S, Lack G et al.. The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2007;62:857-71.
- Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link? *Pediatrics* 2002;110:972-84.
- Syrigou EJ, Pitsios C, Panagiotou I, Chouliaras G, Kitsiou S, Kanariou M, Roma-Giannikou E. Food allergy-related paediatric constipation: the usefulness of atopy patch test. *Eur J Pediatr* 2011;170:1173-8.
- Lucassen P. Colic in infants. *Clin Evid (online)* 2010;02:309.
- Multidisciplinaire richtlijn Excessief huilen bij zuigelingen (in ontwikkeling). www.ncj.nl
- Cavataio F, Carroccio A, Iacono G. Milk-induced reflux in infants less than one year of age. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*

2000;30(suppl):S36-44.

Kamer B, Chilarski A, Lange A, Piaseczna-Piotrowska A. Gastroesophageal reflux in in-fants with food allergy. *Med Sci Monit* 2000;6:348-52.

Nielsen RG, Bindslev-Jensen C, Kruse-Andersen S, Husby S. Severe gastroesophageal reflux disease and cow milk hypersensitivity in infants and children: disease association and evaluation of a new challenge procedure. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:383-91.

Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:11-28.

Steffen RM, Wyllie R, Petras RE, Caulfield ME, Michener WM, Firor HV et al. The spec-trum of eosinophilic gastroenteritis. *Clin Pediatr* 1991;30:404-11.

Machida HM, Catto Smith AG, Gall DG, Trevenen C, Scott RB. Allergic colitis in infancy: clinical and pathologic aspects. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994;19:22-6.

Liacouras CA, Spergel JM, Ruchelli E, Verma R, Mascarenhas M, Semeao E, et al. Eosin-ophilic esophagitis: a 10-year experience in 381 children. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1198-206.

Furuta GT, Liacouras CA, Collins MH, et al. Eosinophilic esophagitis in children and adults: a systematic review and consensus recommendations for diagnosis and treatment. *Gas-troenterology* 2007;133:1342-63.

Leonard SA, Nowak-Wegrzyn A. Food protein-induced enterocolitis syndrome: an update on natural history and review of management. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2011;107:95-101.

Iacono G, Carroccio A, Cavataio F, Montalto G, Cantarero MD, Notarbartolo A. Chronic constipation as a symptom of cow milk allergy. *J Pediatr* 1995;126:34-9.

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Constitutioneel eczeem. Utrecht: CBO, 2006.

Kunstvoeding in de diagnostische fase van koemelkallergie

Uitgangsvraag

Welke kunstvoeding (op basis van wei-eiwit, caseïne, aminozuren of soja) is het meest geschikt in de diagnostische fase?

Aanbeveling

Bij een koemelkvrij dieet wordt de standaardkunstvoeding (op basis van koemelkeiwit) vervangen door intensief gehydrolyseerde kunstvoedingen (eHF) op basis van wei-eiwit (eHF-W) of caseïne (eHF-C).

Bij een anafylactische reactie op koemelk is er geen indicatie voor het gebruik van kunstvoeding op aminozuurbasis (AA) als eerste keus. Als het kind nog niet eerder een eHF heeft gebruikt, wordt deze klinisch geïntroduceerd.

Uitsluitend in de 2^e of 3^e lijn:

Bij een beperkte groep kinderen met sterk vermoeden van KMA, maar onvoldoende afname van klachten of achterblijvende groei bij gebruik van eHF, wordt in de diagnostische fase overgegaan op AA, aanvankelijk voor een proefperiode van ongeveer 3 maanden.

Uitsluitend in de 2^e of 3^e lijn:

Bij een beperkte groep kinderen met bewezen koemelkallergie en onvoldoende klachtenafname of achterblijvende groei bij gebruik van eHF, wordt, als aanvulling op de diagnostiek, overgegaan op AA, aanvankelijk voor een proefperiode van enkele maanden.

Het onnodig vaak wisselen van eHF (en AA) kan worden voorkomen door het effect van de voorgeschreven voeding samen met de ouders goed te evalueren voordat een andere voeding wordt voorgeschreven.

Onder de leeftijd van 1 jaar worden kunstvoedingen op basis van soja (SF) niet geadviseerd voor de vervanging van standaard kunstvoeding in de diagnostische fase. Aan kinderen tussen 6 en 12 maanden kunnen sojaproducten in beperkte mate worden voorgeschreven als aanvulling op een eHF of AA.

Overwegingen

eHF of AA?

Hoewel er op basis van de huidige literatuur geen aanbevelingen kunnen worden gedaan voor de keuze tussen eHF en AA, zijn er in de geselecteerde studies allergische reacties op eHF beschreven (8,9). Deze studies hadden diverse methodologische tekortkomingen, de studie van Cafarelli et al (9) had zelfs ernstige methodologische tekortkomingen. Daarin werden bijvoorbeeld bij 2 niet-gesensibiliseerde kinderen vertraagde eczeemreacties gevonden op AA. Het is niet duidelijk of er een OVP of een DBPGVP was uitgevoerd. Een gedegen n=1 of groepsanalyse ontbreekt. De reactie op AA zou dus gewoon ruis kunnen zijn. Goede data ontbreken voor eventuele allergische reacties op eHF.

De DRACMA beveelt voor IgE-gemedieerde KMA het gebruik van AA aan voor kinderen die anafylactisch hebben gereageerd op koemelk en die op het moment van aanbeveling (nog) geen eHF gebruiken (lage kwaliteit)

van bewijs) omdat allergische reacties op eHF zijn beschreven (8,9,11). Bij de overige kinderen met IgE-gemedieerde KMA wordt een eHF aanbevolen. De werkgroep sluit zich niet aan bij het advies van de DRACMA om bij kinderen met anafylaxie per definitie een AA te adviseren, omdat anafylactische reacties op eHF zeldzaam zijn. Wel acht de werkgroep het aan te bevelen dat bij een anafylactische reactie op koemelk, waarbij het kind nog geen eHF gebruikt, de eHF klinisch wordt geïntroduceerd.

Bij de werkgroep bestaat de klinische indruk dat bij een beperkte groep kinderen met KMA (zowel met directe als vertraagde reacties op koemelk) eHF onvoldoende effectief is.

Bij deze kinderen nemen de klachten in de diagnostische fase onvoldoende af bij gebruik van eHF of blijft de groei achter (consensus), terwijl er toch een sterk vermoeden is van KMA (bijvoorbeeld op grond van anamnese, hoge sensibilisatie of ernst van de klachten). Deze kinderen moeten snel worden verwezen naar de 2^e of 3^e lijn. Bij deze beperkte groep kinderen kan, uitsluitend in de 2^e of 3^e lijn, in de diagnostische fase eHF worden vervangen door AA, aanvankelijk voor een proefperiode van ongeveer 3 maanden. Verder wordt bij kinderen met een bewezen koemelkallergie en onvoldoende klachtenafname of achterblijvende groei op eHF, uitsluitend in de 2^e of 3^e lijn, eHF vervangen door AA, aanvankelijk voor een proefperiode van enkele maanden. Het is aan te raden om terughoudend te zijn met het voorschrijven van AA in verband met de veel hogere kosten van deze voedingen. De kosten van AA zijn ongeveer 4 tot ruim 5 keer zo hoog als die van eHF-W en ongeveer 3,5 keer zo hoog als die van eHF-C.

eHF-W of eHF-C?

In de dagelijkse praktijk wordt tijdens de diagnostische fase vaak gewisseld tussen eHF-W, eHF-C en AA als klachtenafname niet snel genoeg optreedt. Meestal wordt eerst eHF-W, vervolgens eHF-C en ten slotte AA geadviseerd, omdat in de eerste lijn op basis van de huidige richtlijnen alleen eHF-W wordt geadviseerd, omdat bij sommige hulpverleners de klinische indruk bestaat dat eHF-C mogelijk effectiever is dan eHF-W of omdat ouders of hulpverleners vanwege de lagere kosten beginnen met eHF-W. Uit de literatuur zijn geen vergelijkende studies tussen eHF-C en eHF-W bekend, dus een aanbeveling over de keuze tussen eHF-C of eHF-W kan niet worden gegeven. Wel zijn gegevens over de peptidegrootte van de diverse voedingen beschikbaar. Alle eHF-voedingen bevatten uitsluitend peptiden van < 3000 Dalton (14), maar de peptiden van de eHF-C zijn gemiddeld iets kleiner dan die van de eHF-W. Het is onbekend of dit leidt tot klinische effecten.

Hoewel het verschil in effectiviteit tussen eHF-C en eHF-W bij de behandeling van KMA een onderwerp van discussie is in Nederland, speelt dit in de internationale literatuur geen rol. Bij sommige leden van de werkgroep bestaat echter de klinische indruk dat bij kinderen met aantoonbaar sIgE eHF-C mogelijk effectiever is dan eHF-W. Het (te vaak) wisselen tussen eHF-C en eHF-W is niet wenselijk. Dit kan worden voorkomen door het effect van de eHF goed te evalueren samen met de ouders. De eHF-W zijn goedkoper dan de eHF-C. Dit kan mogelijk een rol spelen bij de keuze van het type eHF.

eHF of SF?

De Dracma stelt dat SF niet onder de leeftijd van 6 maanden gegeven moet worden vanwege mogelijk voedingskundige nadelen. De DRACMA is hierin niet duidelijk. Vermoedelijk wordt dit gesteld naar aanleiding van de studie van Agostini et al (10) waarin de groei van kinderen met een SF iets achterbleef vergeleken bij die met een eHF.

In Australië wordt op basis van consensus aan kinderen jonger dan 6 maanden met directe reacties bij voorkeur een eHF aanbevolen. Als dit niet wordt verdragen, wordt in 2^e instantie een AA geadviseerd. Bij anafylaxie en eosinofiele oesofagitis wordt primair AA aanbevolen (15). Voor kinderen ouder dan 6 maanden wordt SF als

eerste keuze aanbevolen (tenzij er sprake is van anafylaxie, achterblijvende groei of eosinofiele oesofagitis); als die niet goed wordt verdragen, eHF, en ten slotte eventueel AA.

Er is slechts één gerandomiseerde studie waarin de prevalentie van soja-allergie bij kinderen met KMA wordt onderzocht. In een prospectieve RCT (van matige kwaliteit) van Klemola et al (11) is de prevalentie van soja-allergie bij kinderen jonger dan 6 maanden significant hoger (25%), dan bij kinderen ouder dan 6 maanden (5). Overgevoeligheid voor SF kwam even vaak voor bij kinderen met en zonder sIgE tegen soja. Ook in de follow-upstudie had op de leeftijd van 4 jaar slechts één kind een reactie op soja in een open provocatie met soja en waren er geen significante verschillen in sensibilisatie voor soja en pinda, noch in gerapporteerde reacties op pinda door de ouders tussen de eHF-groep en de sojagroep (16). Ook in een recente prospectieve cohortstudie in Israël wordt onder kinderen met een IgE-gemedieerde KMA geen soja-allergie gevonden (17).

Een mogelijk voordeel van SF zou kunnen zijn dat de smaak minder afwijkend is dan die van eHF en AA. Er bestaan echter nauwelijks studies die verschil in smaakontwikkeling hebben onderzocht tussen kinderen die zijn gevoed met soja of eHF (18).

In een *position paper* van het ESPGHAN Committee on Nutrition (19) wordt gesteld dat kunstvoedingen op basis van soja mogelijk nutritionele nadelen hebben op de lange termijn vanwege het gehalte aan fytaat, aluminium en fyto-oestrogenen. Om die reden raadt de ESPGHAN het gebruik van soja onder de leeftijd van 6 maanden af, en wordt boven de leeftijd van 6 maanden de voorkeur gegeven aan eHF bij KMA. Ook door de AAP (20) wordt gesteld dat er tot op heden geen conclusies kunnen worden getrokken ten aanzien van de korte- of langetermijneffecten van fyto-oestrogenen.

Voor de discussie zijn de eventuele nutritionele nadelen van soja en het standpunt van de ESPGHAN voor de werkgroep van doorslaggevende betekenis, ondanks het feit dat de kans op soja-allergie boven de leeftijd van 6 maanden gering lijkt. Om die reden geeft de werkgroep vooralsnog de voorkeur aan eHF boven SF onder de leeftijd van 1 jaar (Consensus). Tussen de leeftijd van 6 en 12 maanden acht de werkgroep het wel verantwoord dat sojaproducten in beperkte mate worden gegeven als aanvulling op eHF of AA, bijvoorbeeld in de vorm van sojavla of sojavaratie op yoghurt (soja yofu) (consensus).

Kinderen ouder dan 1 jaar die een koemelkvrij dieet moeten gaan volgen en die tot op dat moment standaardkunstvoeding en koemelkproducten hebben gebruikt, weigeren in het algemeen eHF vanwege de bittere smaak. Bij deze kinderen kan in de behandel fase worden overgegaan op calciumverrijkte rijstemelk of sojamelk. Overigens is rijstemelk geen volledige vervanging van melk omdat het nauwelijks eiwit bevat.

Inleiding

Bij het vermoeden van KMA moeten in de diagnostische fase alle producten met koemelkeiwit volledig worden vermeden om te zien of de klachten verminderen. Een sterke afname van de klachten is een mogelijke aanwijzing voor KMA. Als de klachten niet afnemen, kan koemelk weer worden geïntroduceerd in het dieet.

Tijdens een koemelkvrij dieet bij jonge kinderen die standaardkunstvoeding op basis van koemelk gebruiken, moet de voeding vervangen worden door een volwaardige hypoallergene kunstvoeding. Alleen hypoallergene kunstvoedingen die (met een betrouwbaarheidsinterval (BI) van 95%) door ten minste 90% van de kinderen met bewezen KMA verdragen worden, komen in aanmerking (1,2). Dit zijn intensief gehydrolyseerde kunstvoedingen (eHF), ook wel eiwithydrolysaten genoemd, en kunstvoedingen op basis van vrije aminozuren (AA). Partieel gehydrolyseerde kunstvoedingen (pHF: Nutrilon H.A., Friso HA, Nutrilon Omneo-comfort die voor preventie van allergie en tegen krampjes op de markt zijn, voldoen niet aan dit criterium en zijn niet geschikt voor de diagnostiek en behandeling van KMA (2). Dit geldt ook voor kunstvoedingen op basis van intact soja-eiwit. In Nederland zijn de volgende hypoallergene kunstvoedingen verkrijgbaar die gebruikt kunnen worden bij een

koemelkvrij dieet:

- Intensief gehydrolyseerde kunstvoedingen op basis van wei-eiwit (eHF-W) (Nutrilon Pepti, FrisoPep);
- Intensief gehydrolyseerde kunstvoedingen op basis van caseïne (eHF-C) (Nutramigen, Friso Allergy Care);
- Kunstvoedingen op basis van vrije aminozuren (AA) (Neocate, Nutramigen AA).

Tabel 2. In Nederland beschikbare intensief gehydrolyseerde kunstvoedingen, kunstvoedingen op basis van vrije aminozuren en sojavoedingen, bruikbaar voor de diagnostiek en behandeling van KMA

Kinderen < 6 maanden	Kinderen > 6 maanden	Kinderen > 12 maanden
Nutrilon Pepti 1	Nutrilon Pepti 2	Nutrilon Pepti 2
FrisoPep 1	FrisoPep 2	FrisoPep 2
Nutramigen 1 LGG	Nutramigen 2 LGG	Nutramigen 2 LGG
Friso Allergy Care 1	Friso Allergy Care 1	Friso Allergy Care 1
Nutramigen AA	Nutramigen AA	Nutramigen AA
Neocate	Neocate	Neocate Active Neocate Advance
		Sojavoedingen (o.a. Alpro, Provamel)

Conclusies

Kwaliteit van het bewijs	In de diagnostische fase van KMA wordt de standaardkunstvoeding vervangen door eHF of AA.
Laag	<p>Het klinische effect van het gebruik van AA of SF vs. eHF ter vervanging van koemelk is onduidelijk. Veel belangrijke uitkomstmaten zijn niet gemeten en de beschrijving van de resultaten is erg onnauw-keurig.</p> <p>De kwaliteit van de studies is zeer laag tot laag.</p> <p>DRACMA, 2010</p>

Samenvatting literatuur

Samenvatting van de DRACMA

Bij het beantwoorden van deze vraag heeft de werkgroep ervoor gekozen om uit te gaan van de DRACMA (Sectie 14: Richtlijnen voor de keuze van een vervangende kunstvoeding) omdat de DRACMA deze uitgangsvraag met behulp van de GRADE-methodiek heeft beantwoord (3). Hiervoor is de literatuur op zowel RCT's als observationele studies gescreend en beoordeeld.

Er werd 1 SR gevonden waarin 3 RCT's, 3 crossover-RCT's, 7 Clinical Trials en 7 Case reports waren

beschreven (4). De SR bleek helaas niet bruikbaar vanwege methodologische tekortkomingen bij het beoordelen van de geïncludeerde studies. Om die reden heeft de DRACMA de studies uit deze SR opnieuw beoordeeld volgens de GRADE-methodiek, aangevuld met een later in 2008 verschenen RCT van Niggemann et al (5).

eHF vs. AA

Er werden 3 RCT's (van lage tot zeer lage kwaliteit) geselecteerd en beoordeeld die de behandeling van eHF met AA hebben vergeleken (5-7). In alle drie de studies werden kinderen met een door DBPGVP aangetoonde KMA gerandomiseerd voor Neocate (AA) of een eHF-W van Nestlé (Duitsland) of Vario (Finland). Ook deze studies vertoonden methodologische tekortkomingen vanwege onduidelijkheid over de wijze van randomisatie, afwezigheid van blinding, afwezigheid van een intention-to-treat-analyse en onnauwkeurige beschrijving van een aantal uitkomstmaten. Verder werden een aantal belangrijke uitkomstmaten niet beschreven die door de DRACMA-werkgroep belangrijk werden geacht (o.a. volwaardigheid van de voeding en kwaliteit van leven). Reacties op AA of eHF zijn niet beschreven. Bij kinderen met constitutioneel eczeem werd in zowel de AA-groep als de eHF-W-groep significante afname van constitutioneel eczeem vastgesteld (MD SCORAD 1,39 hoger) (95%-BI: 1,08 lager tot 3,86 hoger). Dit verschil was in beide groepen even groot. Ook de groei, uitgedrukt in relatieve lengte en gewicht, vertoonde geen verschil tussen de AA-groep en de eHF-groep, maar de resultaten waren niet nauwkeurig weergegeven. Spugen kwam in de eHF-groep minder voor dan in de AA-groep (RR 0,12 [95%-BI: 0,02 – 0,88]; verschil in risico: 235 minder per 1000 (van 32 minder tot 261 minder). Daarnaast werden 2 klinische trials met korte follow-up beoordeeld waarbij AA werd vergeleken met eHF-C en SF door middel van DBPGVP's (8,9). Sampson et al (8) probeerden in een studie van 28 kinderen met multipale voedselallergie met zowel eHF-C (Nutramigen) als AA. Eén kind reageerde met spugen, erytheem, rinitis, larynxoedeem en piepen op de eHF. Deze studie vond plaats in een gespecialiseerde derdelijnskliniek. Ook in de andere studie (9) (met ernstige methodologische tekortkomingen) bij kinderen met KMA werden provocaties met eHF en AA uitgevoerd, waarbij directe reacties op eHF werden gevonden.

eHF vs. SF

Twee studies (van zeer lage tot matige kwaliteit) vergeleken eHF met SF (10,11). Ook deze studies hadden methodologische tekortkomingen op het gebied van wijze van randomisatie (10), blinding voor randomisatie (10,11), geblindeerde beoordeling van groei (10), ontbreken van intention-to-treat-analyse (11), onnauwkeurigheid van weergave van resultaten en afwezigheid van een aantal belangrijke uitkomstmaten. Voor beide studies gezamenlijk zijn bij 2/125 (1,6%) en 13/117 (11,1%) kinderen allergische reacties beschreven op respectievelijk eHF en SF (RR 0,18 [95%-BI: 0,05 – 0,71]; 91 minder per 1000 – van 32 minder tot 106 minder). Ook nu echter waren de resultaten onnauwkeurig weergegeven en ontbraken een aantal voor de patiënt belangrijke uitkomstmaten.

Aanvullende literatuur

Voor deze uitgangsvraag zijn van de literatuurzoekactie (juli 2008 tot maart 2011) 1 SR (12) (van goede kwaliteit) en 1 klinische trial (van matige kwaliteit) (13) geselecteerd en beoordeeld. Chafen et al (12) hebben 5 studies geselecteerd en beoordeeld. Op basis van deze studies konden geen conclusies worden getrokken welke eHF, SF of AA de voorkeur geniet als gevolg van kleine aantallen en methodologische tekortkomingen.

Burks et al (2008) (13) voerden bij 32 kinderen met KMA in tweede- of derdelijnscentra een DBPCFC uit met een nieuwe AA-voeding (Nutramigen AA) of met Nutramigen. De diagnose KMA werd bevestigd met een DBPCFC, maar niet bij kinderen met slgE boven vooraf vastgestelde afkapwaarden (≥ 5 kUA/l voor kinderen ≤ 2 jaar en ≥ 15 kUA/l voor kinderen > 2 jaar). De manier van randomisatie en selectie van de kinderen is niet beschreven. De studie liet geen allergische reacties zien bij beide groepen kinderen.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-09-2012

Laatst geautoriseerd : 12-09-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

- American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics* 2000;106:346-349.
- Businco L, Dreborg S, Einarsson R, Giampietro PG, Høst A, Keller KM et al. Hydrolysed cows milk formulae. Allergenicity and use in treatment and prevention. An ES-PACI position paper. *European Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology. *Pediatr Allergy Immunol* 1993;4:101-111.*
- Fiochhi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K et al. World Allergy Organisation (WAO) diagnosis and rationale for action against cows milk allergy (DRACMA) guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21 suppl:1-125.
- Hill DJ, Murch SH, Rafferty K, Wallis P, Green CJ. The efficacy of amino acid-based formulas in relieving the symptoms of cows milk allergy: a systematic review. *Clin Exp Allergy* 2007;37:808-822.
- Niggemann B, von Berg A, Bollrath C, Berdel D, Schauer U, Rieger C et al. Safety and efficacy of a new extensively hydrolyzed formula for infants with cows milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:348-354.
- Isolauri E, Sutas Y, Makinen-Kiljunen S, Oja SS, Isosomppi R, Turjanmaa K. Efficacy and safety of hydrolyzed cow milk and amino acid derived formulas in infants with cow milk allergy. *J Pediatr* 1995;127:550-557.
- Niggemann B, Binder C, Dupont C, Hadji S, Arvola T, Isolauri E. Prospective, controlled, multi-center study on the effect of an amino acid-based formula in infants with cows milk allergy/intolerance and atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12:788-802.
- Sampson HA, James JM, Bernhisel-Broadbent J. Safety of an amino acid-derived infant formula in children allergic to cow milk. *Pediatrics* 1992;90:463-465.
- Caffarelli C, Plebani A, Poiesi C, Petroccione T, Spattini A, Cavagni G. Determination of allergenicity to three cows milk hydrolysates and an amino acid-derived formula in children with cows milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2002;32:74-79.
- Agostoni C, Fiochi A, Riva E, Terracciano L, Sarratud T, Martelli A, et al. Growth of infants with IgE-mediated cows milk allergy fed different formulas in the complementary feeding period. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:599-606.
- Klemola T, Vanto T, Juntunen-Backman K, Kalimo K, Korpela R, Varjonen E. Allergy to soy formula and to extensively hydrolyzed whey formula in infants with cows milk allergy: a prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years. *J Pediatr* 2002;140:219-224.
- Chafen JJS, Newberry SJ, Riedl MA, Bravata DM, Maglione M, Suttrop M et al. Diagnosing and managing common food allergies. A systematic review. *JAMA* 2010; 303:1848-1856.
- Burks W, Jones SM, Berseth CL, Harris C, Sampson H, Scalabrin DMF. Hypoallergenicity and effects on growth and tolerance of a new amino acid-based formula with docosahexaenoic acid and arachidonic acid. *J Pediatr* 2008;153:266-71.
- Du Toit G, Lack G. Identifying and managing cow's milk protein allergy. *Pediatr Clin North Am* 2011;58:481-509, xii.
- Kemp AS, Hill DJ, Allen KJ, Anderson K, Davidson GP, Day AS. Guidelines for the use of infant formulas to treat cows milk protein allergy: an Australian consensus panel opinion *MJA* 2008;188:109-112.
- Klemola T, Kalimo K, Poussa T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Valovirta E et al. Feeding a soy formula to children with a cows milk allergy: The development of immunoglobulin E-mediated allergy to soy and peanuts. *Ped Allergy Immunol* 2005

16: 641-646.

Katz Y, Rajuan N, Goldberg MR, Eisenberg E, Heyman E, Cohen A et al. Early exposure to cows milk protein is protective against IgE-mediated cows milk protein allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:77-82.

Mennella JA, Beauchamp GK. Flavor experiences during formula feeding are related to preferences during childhood. *Early Human Development* 2002; 68: 71-82.

Agostini C, Axelsson I, Goulet O, Koletzko B, Michaelsen KF, Puntis J et al. ESPGHAN Committee on Nutrition. Soy protein infant formulae and follow-on formulae: A commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition. *J Pediatr Gastro-enterol Nutr* 2006;42:352-61.

Bhatia J, Greer F. American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition. Use of soy protein-based formulas in infant feeding. *Pediatrics* 2008;121:1062-8.

Effecten provocatietest koemelkallergie

Uitgangsvraag

Wat zijn de gewenste en ongewenste effecten van de open en de dubbelblinde placebogecontroleerde provocatietest bij de diagnostiek van koemelkallergie?

Aanbeveling

Voor de diagnostiek van KMA in de 1^e lijn wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de DBPGVP. Bij een positieve test is de diagnose KMA gesteld.

Als de DBPGVP in de 1^e lijn niet haalbaar is, wordt als op een na beste test de open voedselprovocatietest (OVP) uitgevoerd. Bij een negatieve test is de diagnose KMA verworpen. Bij een positieve OVP is de diagnose nog niet gesteld.

Voor de (initiële) diagnostiek van KMA in de 2^e en 3^e lijn wordt zoveel mogelijk gebruik gemaakt van de DBPGVP.

Een OVP kan worden gebruikt voor het verwerpen van de diagnose KMA, op indicatie na een negatieve DBPGVP voor de introductie van koemelk in het dieet; en op langere termijn voor herevaluatie van het persisteren van KMA na een positieve DBPGVP.

Een eerste diagnose van anafylaxie, korter dan een jaar geleden, is geen contra-indicatie voor het uitvoeren van een voedselprovocatie. Wanneer het niet volledig zeker is dat koemelk de reactie heeft veroorzaakt, is het wenselijk om wel een voedselprovocatie uit te voeren voor een juiste diagnostiek.

Wanneer het anamnestic zeer waarschijnlijk is dat de reactie is veroorzaakt door koemelk, waarbij de anafylactische reactie direct is opgetreden na geïsoleerde inname van koemelkeiwit bij aantoonbaar sIgE tegen koemelk, is een koemelkprovocatie meestal niet nodig (expert opinion).

Overwegingen

- NICE en DRACMA stellen dat de diagnose KMA ook met een OVP kan worden gesteld als er directe objectieve symptomen optreden, die worden bevestigd door sensibilisatieonderzoek en die de anamnestic symptomen reproduceren (4,5) (expert opinion: geen onderliggende studies). Wel moet iedere 9 – 12 maanden een voedselprovocatie worden overwogen om na te gaan of de KMA nog bestaat of verdwenen is (bij anafylaxie na 12 maanden) (4).
- De DRACMA geeft ten slotte de volgende overwegingen voor de keuze tussen OVP en DBPGVP (geen onderliggende studies): DBPGVP's kunnen worden gebruikt voor onderzoeksdoeleinden, bij te verwachten vertraagde reacties, bij te verwachten subjectieve reacties en na een onduidelijke OVP.

Indicaties voor een OVP volgens de DRACMA zijn directe, IgE-gemedieerde symptomen, een grote kans op een negatieve OVP, na een negatieve DBPGVP, en jonge kinderen.

- Er zijn geen andere RCT's over de diagnostische waarde van de OVP vs. de DBPGVP. Er zijn meer RCT's nodig die de diagnostische waarde van OVP's en DBPGVP's tot onderwerp hebben, gedifferentieerd naar leeftijd, type voedingsmiddel, type reacties en anamnese.
- Het grootste voordeel van de DBPGVP ten opzichte van de OVP is dat bias (subjectieve, bevooroordeelde waarneming) bij patiënten en betrokken hulpverleners maximaal wordt gereduceerd, waardoor de test zo betrouwbaar mogelijk is en over-diagnostiek sterk wordt gereduceerd (5). Hierdoor is de DBPGVP de meest betrouwbare test.
- Nadelen van de DBPGVP zijn de lange tijdsduur en de hoge kosten ten opzichte van de gemakkelijker uitvoerbare OVP.
- De volgende overwegingen pleiten voor ruim gebruik van de DBPGVP in de 2^e en 3^e lijn, maar ook in de 1^e lijn:
 - In de knelpuntanalyse wordt aangegeven dat te snel wordt gedacht aan KMA;
 - Meerdere studies (8,12) wijzen op een hoge kans voor fout-positieve uitkomsten bij de OVP, maar één studie vindt daar geen aanwijzingen voor (7). Er is een groot gebrek aan goede vergelijkende studies;
 - In het rapport van de Gezondheidsraad en in het rapport Diagnostiek van Koemelkallergie in Nederland: Anders wordt aanbevolen om een gemakkelijk uitvoerbare DBPGVP te ontwikkelen voor gebruik in de 1^e lijn. (zie H2.2. Aanleiding).

Ten aanzien van de Nederlandse studie van Vlieg-Boerstra et al (10) kan nog gesteld worden dat slechts 5,4% van de DBPGVP's fout-positief was doordat het kind zowel op placebo als op verum reageerde. Afgezet tegen het veel hogere percentage fout-positieve OVP's in de studies van Venter et al en Brouwer et al (8,12), maar niet in die van Isolauri et al (7), zou dat kunnen betekenen dat de diagnostische waarde van placebo's vooral is gelegen in het mogelijk maken van blindering en het reduceren van bias. Anderzijds impliceert het hoge percentage placebo-reacties dat werd gevonden door Vlieg-Boerstra et al (10) en Hospers et al (15) ook dat het percentage fout-positieve reacties op verum hoog is, en daarmee ook het percentage fout-positieve DBPGVP's. Het valideren van de DBPGVP als gouden standaard is nog niet goed mogelijk bij gebrek aan goede biomarkers. Fout-negatieve DBPGVP's kunnen worden geïdentificeerd door het optreden van allergische reacties bij herintroductie van het voedingsmiddel, wat door een nieuwe DBPGVP bevestigd moet worden. De

identificatie van fout-positieve DBPGVP's is uitsluitend mogelijk door een n = 1-studie, waarbij de patiënt drie keer een dubbellinde provocatie met hetzelfde voedingsmiddel ondergaat. Dit is in de praktijk niet uitvoerbaar. Des te meer is adequate blinding van groot belang (17).

Op basis van het bovenstaande kan naar de mening van de werkgroep de OVP worden gebruikt:

- Voor het uitsluiten van de diagnose KMA;
- Voor herevaluatie van het dieet na een eerdere positieve DBPGVP;
- Op indicatie (bijvoorbeeld bij sterk vooringenomen ouders of een ernstige reactie in de voorgeschiedenis), na een negatieve DBPGVP.

Inleiding

Een koemelkvrij dieet met een duidelijke afname van symptomen wordt gevolgd door voedselprovocatie om de diagnose KMA te bevestigen. Hierbij krijgt het kind onder medisch toezicht koemelk in opklimmende doses toegediend. Het vermoeden van KMA komt tot stand op basis van klinische symptomen, (voedings)anamnese, lichamelijk onderzoek en een positief effect van koemelkvrij dieet. Als de klachten niet afnemen, kan koemelk weer worden geïntroduceerd. Bij constitutioneel eczeem kan de TIS-score worden gebruikt om de afname van constitutioneel eczeem te objectiveren. Er zijn 2 vormen van voedselprovocatietesten met koemelk die in Nederland vaak worden gebruikt:

- De open voedselprovocatie test met koemelk (OVP). Hierbij krijgt het kind openlijk in oplopende doses onder medisch toezicht koemelk toegediend:
 - op locatie
 - op locatie beginnend en thuis afgemaakt (volgens de "Landelijke Standaard" (1) en de NHG Standaard Voedselovergevoeligheid (2))
 - thuis bij borstvoeding (de "Landelijke Standaard" (1) en de NHG Standaard Voedselovergevoeligheid (2));
- De dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie met koemelk (DBPGVP). Hierbij krijgt het kind op locatie in oplopende doses onder medisch toezicht in twee sessies testvoeding met of zonder koemelk toegediend, waarbij noch de betrokken behandelaars noch de patiënt (en de ouders) op de hoogte zijn wanneer de testvoeding koemelk bevat.

Conclusies

Kwaliteit van het bewijs	In het algemeen wordt aangenomen dat de diagnose KMA het meest betrouwbaar kan worden gesteld met de DBPGVP.
Matig	<p>Hoewel deze test wordt beschouwd als de gouden standaard (referentietest) voor de diagnose voedselallergie, is deze test op veel onderdelen nog niet gestandaardiseerd en gevalideerd. Er zijn slechts weinig studies over de diagnostische waarde van DBPGVP's ten opzichte van OVP's en naar de methodologie van DBPGVP's.</p> <p>De kwaliteit van de studies is matig vanwege gebrek aan standaardisatie van de DBPGVP en gebrek aan diagnostische criteria voor het stellen van de diagnose KMA.</p>

Samenvatting literatuur

Bij het beantwoorden van deze vraag is uitgegaan van de RAND (3) working paper (RAND Health working paper series) opgesteld voor de recent gepubliceerde Amerikaanse NIAID-richtlijnen voor de diagnose en behandeling van voedselallergie, omdat deze vraag in dit rapport beantwoord is met behulp van de GRADE-methodiek. Aanvullende informatie is verkregen uit DRACMA (4) en NIAID (5).

Indicaties voor voedselprovocatie zijn (4):

- Het voor het eerst stellen van de diagnose KMA volgend op een sterke klachtenreductie bij gebruik van koemelkvrij dieet
- De follow-up van de diagnose KMA om vast te stellen of tolerantie is opgetreden
- In de 2^e of 3^e lijn, in individuele situaties: onderzoek naar KMA bij kinderen met sensibilisatie voor koemelkeiwit die nog niet eerder koemelkproducten hebben gebruikt of alleen via de borstvoeding koemelkeiwit hebben gekregen.
- In de 2^e of 3^e lijn, in individuele situaties: de evaluatie van tolerantie voor koemelkeiwit na verhitting.

Een eerste diagnose van anafylaxie, korter dan een jaar geleden, is geen contra-indicatie voor het uitvoeren van een voedselprovocatie. Wanneer het niet volledig zeker is dat koemelk de reactie heeft veroorzaakt, is het wenselijk om wel een voedselprovocatie uit te voeren voor een juiste diagnostiek.

Wanneer het anamnestic zeer waarschijnlijk is dat de reactie is veroorzaakt door koemelk, waarbij de anafylactische reactie direct is opgetreden na geïsoleerde inname van koemelkeiwit bij aantoonbaar sIgE tegen koemelk, is een koemelkprovocatie meestal niet nodig (expert opinion). NB: Dit geldt niet als exclusiecriteria voor de follow-up van anafylaxie bij koemelkallergie. Onderzoek heeft laten zien (6) dat bij een deel van de kinderen met anafylaxie tolerantie op kan treden.

De diagnostische waarde van de DBPGVP vs. de OVP

RAND (3)

Met een negatieve OVP of DBPGVP kan de diagnose KMA worden verworpen.

Isolauri et al (7) randomiseerden 183 kinderen (2 – 36 maanden) met constitutioneel eczeem die verwezen waren naar kinderarts of dermatoloog en een koemelkvrij dieet volgden, voor OVP of DBPGVP. Deze studie had een score van 10 van 12 op de QUADAS (Quality Assessment of Studies of Diagnostic Accuracy Scale), waardoor de kwaliteit van deze studie als matig gekwalificeerd werd (geen wijze van randomisatie vermeld, exclusie van kinderen niet vermeld, geldt alleen voor kinderen met constitutioneel eczeem). In deze studie werd bij de OVP gebruik gemaakt van een standaardkunstvoeding. Bij de DBPGVP bestond de placebovoeding uit een AA en de verumvoeding uit AA met 10 g mageremelkpoeder per 100 ml placebovoeding. De voedselprovocatie duurde maximaal een week. De reacties van de kinderen werden geobjectiveerd in het ziekenhuis. Er was geen verschil in het aantal positieve tests tussen de groep kinderen met een OVP en een DBPGVP (54%), noch in het aantal vroege of late reacties of in de dosis waarop werd gereageerd. Er werden geen placebo reacties gemeld, hoewel 1% van de kinderen positief reageerde na een negatieve DBPGVP.

Venter et al (8) heeft de ouders van 11 kinderen uit een geboortecohort met directe symptomen op een positieve OVP bereid gevonden om hen opnieuw een DBPGVP met datzelfde voedingsmiddel te laten ondergaan. 8 van de 11 OVP's waren ook positief bij de DBPGVP, maar bij 3 kinderen (27%) kon de diagnose niet worden bevestigd en was de OVP dus fout-positief. Van deze kinderen hadden er 2 subjectieve symptomen en 1 objectieve symptomen tijdens de OVP.

In dezelfde studie werden 35 kinderen met vertraagde reacties tijdens een verlengde OVP (1 week) opnieuw geprovoceerd met een verlengde DBPGVP. Bij 20 van de 35 kinderen was ook de DBPGVP positief. Alle 15 kinderen (42%) met een negatieve DBPGVP en dus met een fout-positieve OVP hadden subjectieve symptomen tijdens de OVP. In totaal kon dus de uitslag van 28 van de 46 OVP's (61%) worden bevestigd met DBPGVP's, maar 18 van de 46 (39%) van de OVP's, overwegend met subjectieve symptomen, waren fout-positief. Deze studie suggereert dat bij objectieve symptomen OVP's even goed voldoen als DBPGVP's. De beperkende factor van deze studie is dat de ouders van 29 van de 70 kinderen (40%) met een positieve OVP de DBPGVP weigerden. Een ander nadeel van deze studie is dat het maar weinig kinderen betreft.

In een aantal studies is gekeken naar placebo reacties in DBPGVP's. Mehl et al (9) voerden DBPGVP's uit bij 437 kinderen en vonden bij 3% van de DBPGVP's (10 van de 431) placebo reacties. Deze studie had een score van 9 van 12 op de QUADAS schaal, waardoor de kwaliteit van deze studie als matig gekwalificeerd werd. Vlieg-Boerstra et al (10) vond bijna 13% placebo reacties bij 132 DBPGVP's. Bij 65% van deze "reacties" waren de symptomen objectief. De auteurs stelden dat het optreden van placebo reacties de noodzaak van dubbelblind testen bevestigde. Van deze studie is in de RAND geen kwalitatieve beoordeling vermeld.

Samenvattend wordt gesteld dat, hoewel de DBPGVP de gouden standaard is, deze test op veel onderdelen nog niet gevalideerd en gestandaardiseerd is. Er zijn slechts weinig studies over de noodzaak en methodologie van DBPGVP's. Valkuilen bij het uitvoeren van DBPGVP's kunnen de aantallen placebo reacties zijn, de samenstelling van de testvoeding en de vorm waarin het allergene voedingsmiddel is verwerkt in de testvoeding. De kwaliteit van de geïncludeerde studies is matig.

Aanvullende literatuur

Voor deze uitgangsvraag is van de literatuurzoekactie (juli 2008 tot maart 2011) 1 SR geselecteerd en beoordeeld. Er zijn geen studies gevonden die resultaten van OVP's hebben vergeleken met DBPGVP's. De SR van goede kwaliteit van Chafen et al (11), gepubliceerd in 2010, vormt de basis voor de NIAID-richtlijn van de VS voor de diagnostiek en behandeling van voedselallergie en is een samenvatting van het RAND working rapport (3). In deze review wordt gesteld dat in het algemeen wordt aangenomen dat voedselprovocaties onder dubbelblinde en placebo gecontroleerde omstandigheden moeten plaatsvinden. Hoewel de DBPGVP door moet

gaan voor de gouden standaard, zijn er weinig studies die de diagnostische waarde van de OVP hebben vergeleken met die van de DBPGVP. De DBPGVP wordt niet op grote schaal toegepast door gebrek aan gespecialiseerd personeel, tijd, geld, risico voor anafylaxie en gebrek aan overeenstemming over de criteria voor een positieve test. Toch is het van groot belang om de diagnose goed te stellen: daarmee voorkomt men fout-positieve diagnoses, onnodige eliminatiediëten, deficiënties in het dieet, angst, zorgen en sociale isolatie. Dit risico is het grootst in de algemene populatie, waarbij niet-specifieke symptomen als huiduitslag foutief kunnen worden toegeschreven aan voedselallergie. Het grootste probleem bij de diagnostiek van voedselallergie is dat er geen eenheid is in de literatuur over diagnostische criteria (11).

Vanwege de schaarsheid aan gegevens heeft de werkgroep, als aanvulling op de geselecteerde literatuur van DRACMA, NIAID en RAND, nog 4 Nederlandse studies toegevoegd, waarvan één een observationele studie is, 2 studies receptuurvalidatie beschrijven en één studie koemelkprovocaties in een ziekenhuis behandelt. In studies van Vlieg-Boerstra et al (13,14) is testmateriaal (receptuur) met behulp van sensorisch onderzoek gevalideerd op blinding voor gebruik in DBPGVP's. Zonder gebruik te maken van adequaat geblindeerde receptuur kan de dubbelblinde studieopzet niet worden gegarandeerd. Voor melk zijn diverse recepten beschreven.

Brouwer et al (12) testten 50 kinderen (jonger dan 12 maanden) uit een eerstelijns populatie met een koemelk vrij dieet met een OVP met koemelk op het CB. Hiervan reageerden 8 positief en 6 dubieus. Deze 14 kinderen werden binnen een maand dubbelblind en placebo gecontroleerd geprovoceerd met koemelk. Vier DBPGVP's waren positief; 10/14 positieve of dubieuze OVP's bleken dus fout-positief te zijn (71%). Hospers et al (15) beschreven de resultaten van 43 DBPGVP's met koemelk bij kinderen (mediane leeftijd 14 maanden) in een algemeen ziekenhuis. De diagnose werd verworpen bij 28 kinderen (68%). Bij 10 kinderen (24%) traden placeboreacties op. Bij 8 van deze 10 kinderen waren de symptomen op de placebotest identiek aan die bij de anamnese. Deze studies waren zonder grote methodologische tekortkomingen, maar de studiepopulaties waren klein.

In maart 2011, net buiten de sluitingstermijn van de literatuurzoekactie voor deze richtlijn, werd een predictiemodel gepubliceerd, gebruik makend van resultaten van SPT, sIgE, totaal IgE minus sIgE, symptomen, geslacht en leeftijd, dat met grote precisie de uitkomst van open en dubbelblinde provocaties met melk, ei en pinda zou voorspellen in 2^e en 3^e lijnscentra (16). Dit model moet nog worden gevalideerd en op grotere schaal in meer centra getest, maar het is mogelijk voor de toekomst een bruikbaar instrument voor de screening van patiënten die in aanmerking komen voor een voedselprovocatie.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-09-2012

Laatst geautoriseerd : 12-09-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Kneepkens CMF, van Drongelen KI, Aarsen CJE. Landelijke Standaard Voedselallergie bij zuigelingen. 5e druk. Den Haag: Voedingscentrum, 2005.

Lucassen PLB, Albeda FW, van Reisen MT, Silvijs AM, Wensing C, Luning-Koster MN. NHG-Standaard Voedselovergevoeligheid. Eerste herziening. Huisarts Wet 2010;53:537-53.

- Chafen JJS, Newberry S, Riedl M, Bravata D, Maglione M, Suttorp M et al. Prevalence, natural history, diagnosis, and treatment of food allergy. A systematic review of the evidence. A RAND working paper. Prepared for the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. August 2010. www.rand.org.
- Fiochhi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K et al. World Allergy Organisation (WAO) diagnosis and rationale for action against cows milk allergy (DRACMA) guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21 suppl:1-125.
- Boyce JA, Assaad A, Burks WA, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, 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;126(suppl 1):S1-58.
- Vlieg-Boerstra BJ, Duiverman EJ, van der Heide S, Bijleveld CMA, Kukler J, Dubois AEJ. Should children with a history of anaphylaxis to foods undergo challenge testing? *Clin Exp Allergy* 2008;38:1935-42.
- Isolauro E, Turjanmaa K. Combined skin prick and patch testing enhances identification of food allergy in infants with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97(1 Pt 1):9-15.
- Venter C, Pereira B, Voigt K, Grundy J, Clayton CB, Gant C, et al. Comparison of open and double-blind placebo-controlled food challenges in diagnosis of food hypersensitivity amongst children. *J Hum Nutr Diet* 2007;20:565-79.
- Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Verstege A, Wahn U, Beyer K, et al. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:923-9.
- Vlieg-Boerstra BJ, van der Heide S, Bijleveld CM, Kukler J, Duiverman EJ, Dubois AE. Placebo reactions in double-blind, placebo-controlled food challenges in children. *Allergy* 2007;62:905-12.
- Chafen JJS, Newberry SJ, Riedl MA, Bravata DM, Maglione M, Suttorp M et al. Diagnosing and managing common food allergies. A systematic review. *JAMA* 2010;303:1848-1856.
- Brouwer ML, Wolt-Plompen SAA, Dubois AEJ, van der Heide S, Jansen DF, Hoijer MA et al. No effects of probiotics on atopic dermatitis in infancy: a randomized placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 2006;36:899-906.
- Vlieg-Boerstra BJ, Bijleveld CM, van der Heide S, Beusekamp BJ, Wolt-Plompen SA, Kukler J et al. Development and validation of challenge materials for double-blind, placebo-controlled food challenges in children. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:341-6.
- Vlieg-Boerstra BJ, Herpertz I, Pasker L, van der Heide S, Kukler J, Jansink C et al. Validation of novel recipes for double-blind, placebo-controlled food challenges in children and adults. *Allergy* 2011;66:948-54.
- Hospers IC, de Vries-Vrolijk K, Brand PLP. Double-blind, placebo-controlled cow's milk challenge in children with alleged cow's milk allergies, performed in a general hospital: diagnosis rejected in two-thirds of the children. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150: 1292-7.
- DunnGalvin A, Daly D, Cullinane C, Stenke E, Keeton D, Erlewyn-Lajeunesse M et al. Highly accurate prediction of food challenge outcome using routinely available clinical data. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:633-9.e1-3.
- Vlieg-Boerstra BJ. Standardization and validation of double-blind placebo-controlled food challenges in children. *RUG. Proefschrift* 2008.

Verwijzing bij koemelkallergie

Uitgangsvraag

Wanneer is verwijzing naar de diëtist wenselijk of vereist bij de diagnostiek van koemelkallergie?

Aanbeveling

Zuigelingen en zogende moeders

Verwijs zuigelingen naar de diëtist (bij voorkeur iemand met specifieke deskundigheid in voedselallergie) bij vragen of beginnende problemen rond de introductie van bijvoeding*.

Verwijs zogende moeders naar de diëtist (bij voorkeur iemand met specifieke deskundigheid in voedselallergie):

- Als een diagnostisch koemelkvrij dieet wordt gestart voor langer dan 4 weken, zo nodig eerder;
- Als er twijfel is over de volwaardigheid van het huidige dieet van de moeder, bijvoorbeeld bij een uitgebreid eliminatiedieet of veganisme*;
- Als de moeder ongewenst gewicht verliest of als de borstvoeding terugloopt (naast andere maatregelen om de borstvoeding op gang te houden)*;
- Bij de kans op stoppen van de borstvoeding omdat het dieet voor de moeder te complex is*;
- Bij een hulpvraag van de moeder zelf.

Oudere kinderen (ouder dan 6 maanden)

Verwijs oudere kinderen naar de diëtist (bij voorkeur iemand met specifieke deskundigheid in voedselallergie):

- Als een diagnostisch koemelkvrij dieet wordt gestart;
- Als er twijfel is over volwaardigheid of evenwichtigheid van het huidige dieet (bij multiële voedselallergie) en bij vragen over het huidige dieet*;
- Bij een hulpvraag van de ouders over het dieet.

Diëtistisch onderzoek

Verwijs oudere kinderen met een vermoeden van KMA naar een diëtist (bij voorkeur iemand met specifieke deskundigheid in voedselallergie) voor diëtistisch onderzoek als:

- Een voedingsanamnese is gewenst om de relatie tussen voeding en klachten in kaart te brengen*;
- Er onduidelijkheid is over de volwaardigheid of evenwichtigheid van de voeding bij het kind, zoals bij multiële voedselallergie*.

* Verwijzing naar diëtist is van groot belang

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Inleiding

In het diagnostisch proces van KMA kan de hulp van de diëtist op twee momenten worden ingeroepen: bij het afnemen van een voedingsanamnese en bij het adviseren van een diagnostisch koemelkvrij dieet. Het volledig vermijden van koemelk is essentieel in de diagnostische fase om de klachten te doen verminderen of verdwijnen. Geringe hoeveelheden koemelk, zoals verwerkt in margarine, koekjes e.d., moeten hierbij ook worden vermeden. Als een koemelkvrij dieet niet effectief blijkt te zijn, is KMA niet waarschijnlijk en wordt koemelk weer geherintroduceerd in het dieet. Als een koemelkvrij dieet wel effectief is, moet de diagnose worden bevestigd met een voedselprovocatie (zie ook de module 'Effecten provocatietest').

Conclusies

Bij deze module zijn geen conclusies geformuleerd.

Samenvatting literatuur

Er zijn geen (gerandomiseerde) studies bekend die het diëtistisch onderzoek (de voedingsanamnese) of begeleiding door de diëtist in de diagnostische fase van KMA hebben vergeleken met het achterwege laten daarvan.

Voor het beantwoorden van deze vraag is daarom uitgegaan van enkele internationale en nationale publicaties waarin de ondersteuning door de diëtist is beschreven. De aanbevelingen berusten voornamelijk op consensus en klinische ervaring.

De voedingsanamnese

Er zijn geen studies bekend die de waarde van de voedingsanamnese bij een vermoeden van koemelkallergie hebben onderzocht (1). De bijdrage van de diëtist aan de voedingsanamnese gericht op KMA wordt in de buitenlandse literatuur niet beschreven. In Nederland is het algemeen aanvaard dat een diëtist met diëtistisch onderzoek een bijdrage kan leveren aan de diagnostiek van voedselallergie door het afnemen van voedingsanamnese die speciaal is gericht op het in kaart brengen van de relatie tussen voeding en klachten (2). De praktijkervaring van veel artsen is echter dat niet veel diëtisten voldoende ervaring en kennis hebben van voedselallergie. Voor het afnemen van deze specifieke voedingsanamnese moet de diëtist zich hebben gespecialiseerd in de dieetbegeleiding van patiënten met voedselallergie. Namen en adressen van diëtisten met specifieke deskundigheid op het gebied van voedselallergie zijn opvraagbaar bij de Nederlandse Vereniging van Diëtisten (NVD).

Bij jonge borst- en flesgevoede kinderen is de voedingsanamnese nog relatief gemakkelijk omdat zij nog weinig (samengestelde) voedingsmiddelen gebruiken. Bij deze kinderen is de deskundigheid van de diëtist voor het afnemen van een anamnese meestal niet nodig.

Bij oudere kinderen met een vermoeden van KMA die al een uitgebreid pakket aan (samengestelde) voedingsmiddelen gebruiken, kan diëtistisch onderzoek gewenst zijn om te achterhalen of inderdaad aan KMA moet worden gedacht en op hoeveel koemelk en op welke voedingsmiddelen het kind mogelijk heeft gereageerd. Soms is er een uitgebreide dieetgeschiedenis met onduidelijk resultaat van de verschillende interventies. Ook kan het zijn dat een deficiënte of niet uitgebalanceerde voeding de oorzaak is van de klachten.

Een diagnostisch koemelkvrij dieet

Er zijn geen studies bekend die het nut van de inbreng van de diëtist bij een diagnostisch koemelkvrij dieet hebben onderzocht (1). Het nut van dieetbegeleiding bij een koemelkvrij dieet wordt in nationale en internationale publicaties wel erkend en genoemd (1-5) (consensus).

Doelstellingen van de behandeling door de diëtist zijn (2):

- Het verminderen van de symptomen;
- Het handhaven of bereiken van een volwaardige en leeftijdsadequate voeding;
- Het voorkomen dat de voedselinname onnodig wordt beperkt;
- Het geven van instructie over de praktische aspecten van het mijden van koemelk;
- Het maken van een voorstel voor gestructureerde (re)introductie van koemelk.

Tijdens een koemelkvrij dieet moet de voeding bij jonge kinderen die standaardkunstvoeding op basis van koemelk gebruiken, vervangen worden door een volwaardige hypoallergene kunstvoeding (zie de module 'Effecten provocatietest koemelkallergie'). Zolang het kind alleen nog kunstvoeding gebruikt, is verwijzing naar een diëtist in de regel niet nodig (Consensus).

Zodra het kind ouder is en bijvoeding gaat gebruiken, wordt tijdige inschakeling van een diëtist aanbevolen voor het samenstellen van een koemelkvrij dieet en het begeleiden van de introductie van bijvoeding. Hiermee wordt voorkomen dat de introductie van bijvoeding te veel vertraging oploopt, dat de bijvoeding onnodig wordt beperkt en dat mondmotoriek en smaakontwikkeling zich niet goed ontwikkelen. Verder kan de diëtist dieetfouten voorkomen, zorgen voor een volwaardige voeding en vragen beantwoorden over de uitvoerbaarheid van het dieet (3,4).

Als een kind al een uitgebreid dieet gebruikt, is het aan te bevelen de diëtist in te schakelen voor begeleiding van een koemelkvrij en volwaardig dieet. Andere potentieel allergene voedingsmiddelen, zoals soja, kippenei, pinda en noten worden alleen op indicatie (aangetoonde allergie) vermeden.

Zogende moeders moeten bij het vermoeden van KMA bij de zuigeling een koemelkvrij dieet volgen (3, 6,7) (zie aanverwant product 'Richtlijnen voor een koemelkvrij dieet bij borstvoeding'). Koemelkeiwitten, zoals β -lactoglobuline, worden uitgescheiden in de moedermelk, hoewel er grote individuele verschillen bestaan (6). Soms worden geringe hoeveelheden koemelk nog wel verdragen (consensus), maar in de diagnostische fase wordt koemelk volledig geëlimineerd uit het dieet van de moeder. Een koemelkvrij dieet kan bij de moeder gemakkelijk leiden tot tekorten in o.a. calcium, vitamine B2 en energie, waardoor de borstvoeding kan teruglopen en de moeder ongewenst gewicht verliest. Begeleiding door een diëtist is aan te bevelen als het koemelkvrije dieet langer dan 4 weken wordt gevolgd, als de moeder ongewenst gewicht verliest en bij vragen of problemen met het dieet. Hierbij moeten andere maatregelen die de borstvoeding op gang kunnen houden, niet worden vergeten.

Zuivelproducten kunnen in de diagnostische fase worden vervangen door calciumverrijkte rijstemelk, maar niet door sojaproducten (consensus). Overigens is rijstemelk geen volwaardige vervanging voor melk vanwege omdat het nauwelijks eiwit bevat. Geiten- en schapenmelk worden afgeraden wegens de kans op allergische reacties op deze producten door kruisreactiviteit met koemelk (3). Andere sterk allergene voedingsmiddelen worden niet uit de voeding van de moeder gehaald (zie ook de module 'Methode provocatietest koemelkallergie'). Bij blijvende klachten wordt verwezen naar de 2^e lijn. Bij complexe problematiek wordt verwezen naar een centrum in de 2^e of 3^e lijn met als aandachtsgebied voedselallergie.

De werkgroep is zich bewust van de bezuinigingen in de zorg en dat door het verdwijnen van de dieetzorg uit de

basisverzekering per 1 januari 2012 niet meer elke patiënt met voedselallergie verzekerd is van adequate dieetbegeleiding. Hierdoor kan het zijn dat de aanbevelingen in de dagelijkse praktijk niet gerealiseerd kunnen worden. Om die reden is bij de aanbevelingen aangegeven wanneer begeleiding door de diëtist van groot belang is. Overigens kan de patiënt sinds 1 augustus 2011 ook zonder verwijzing van een arts naar de diëtist.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-09-2012

Laatst geautoriseerd : 12-09-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

Chafen JJS, Newberry S, Riedl M, Bravata D, Maglione M, Suttorp M et al. Prevalence, Natural History, Diagnosis, and Treatment of Food Allergy. A Systematic Review of the Evidence. A RAND working paper. Prepared for the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. August 2010. www.rand.org.

Nederlandse Vereniging van Diëtisten. Artsenwijzer Diëtetiek. Vierde herziene druk. 2010. www.artsenwijzer.info.

Fiochhi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K et al. World Allergy Organisation (WAO) diagnosis and rationale for action against cows milk allergy (DRACMA) guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21 suppl:1-125.

NICE clinical guideline 116 Food allergy in children and young people National Institute for Health and Clinical Excellence (2011). Diagnosis and assessment of food allergy in children and young people in primary care and community settings. London: National Institute for Health and Clinical Excellence. www.nice.org.uk/guidance/CG116.

Skypala I, Venter C (editors): Food hypersensitivity. Diagnosing and managing food allergies and intolerance. Wiley-Blackwell. 2009.

Sorva R, Makinen-Kiljunen S, Juntunen-Backman, K. Beta-lactoglobulin secretion in human milk varies widely after cows milk ingestion in mothers of infants with cows milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:787-92.

Jarvinen KM, Makinen-Kiljunen S, Suomalainen H. Cows milk challenge through human milk evokes immune responses in infants with cows milk allergy. *J Pediatr* 1999;135:506-12.

Locatie provocatietest koemelkallergie

Uitgangsvraag

Waar kunnen open en dubbelblinde placebogecontroleerde provocaties worden uitgevoerd: in het ziekenhuis, thuis, op het consultatiebureau, in de huisartsen-praktijk?

Aanbeveling

Voedselprovocaties vinden plaats op medische indicatie.

Hoogrisicoprovocaties met koemelk zijn voorbehouden aan ervaren 2^e en 3^e lijns centra. Hoogrisicoprovocaties zijn provocaties bij kinderen met anafylactische reacties in het verleden of met twee van de volgende kenmerken: (neiging tot) astma, ouder dan 5 jaar en anamnestiche reacties op geringe hoeveelheden koemelk.

In de 2^e en 3^e lijn vinden provocaties met koemelk op locatie (in het ziekenhuis) plaats, mits aan de voorwaarden wordt voldaan om provocaties veilig uit te voeren. Verlengde provocaties met koemelk worden thuis uitgevoerd.

Laagrisicoprovocaties met koemelk kunnen zowel in 1^e als 2^e en 3^e lijn plaatsvinden, dus zowel op het CB en in de huisartsenpraktijk als in het ziekenhuis, mits aan de voorwaarden wordt voldaan om provocaties veilig uit te voeren.

Op de CB's waar DBPGVP's en OVP's op locatie worden uitgevoerd zorgen de jeugdartsen dat antihistamica en epinefrine auto-injectoren beschikbaar komen. Er zijn lokale afspraken over wie het kind bij late reacties, met name buiten kantooruren, beoordeelt: jeugdarts, huisarts, kinderarts of SEH-arts.

OVP's ter uitsluiting van KMA in de 1^e lijn kunnen eventueel ten dele thuis worden uitgevoerd op voorwaarde dat de ouders goed zijn geïnstrueerd over observatie en notitie van eventuele symptomen. DBPGVP's worden niet thuis uitgevoerd.

Van alle gangbare hypoallergene kunstvoedingen (eHF en AA) moet gevalideerd kant-en-klaar provocationmateriaal (provocationkits) beschikbaar zijn voor het mogelijk maken van voedselprovocaties op locatie in de 1^e lijn. Dit kant-en-klare materiaal is ook goed bruikbaar in de 2^e en 3^e lijn.

Het personeel wordt getraind in het toepassen van deze richtlijn.

De patiënt moet adequaat kunnen worden behandeld bij het optreden van allergische reacties. Hiertoe moeten op het CB, waar DBPGVP's en OVP's op locatie worden uitgevoerd, antihistaminica en epinefrine auto-injectoren beschikbaar zijn.

Er komt adequate honorering voor het uitvoeren van DBPGVP's op het CB en in de huisartsenpraktijk.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Inleiding

Er is geen SR bekend die een poging heeft gedaan om deze vraag te beantwoorden. De aanbevelingen berusten op een aantal internationale en nationale publicaties, consensus en klinische ervaring.

Conclusies

Bij deze module zijn geen conclusies geformuleerd.

Samenvatting literatuur

Veiligheid

Bij het uitvoeren van provocaties staat veiligheid voorop. Dat betekent dat ernstige reacties moeten worden voorkomen en – als zij onverhoopt toch optreden - adequaat moeten kunnen worden opgevangen (1,2,3). Tot de ernstige reacties worden reacties van de luchtwegen en cardiovasculaire symptomen gerekend (1,5). Het is niet goed mogelijk om de ernst van een reactie te voorspellen. Wel zijn er verschillende risicofactoren bekend die de kans op een ernstige reactie kunnen vergroten (1,2,6-8):

- Ernstige (anafylactische) reactie;
- Instabiel astma of ernstig astma;
- Toename van de ernst van de reacties in de tijd;
- Eerdere reactie op een kleine hoeveelheid koemelk;
- Leeftijd ouder dan 5 jaar. Een dodelijke afloop bij voedselallergie is vooral beschreven bij kinderen ouder dan 5 jaar (2).

De genoemde risicofactoren zijn ontleend uit observationele studies naar (bijna) fatale reacties bij voedselallergie in het dagelijkse leven (6-8). In een paar studies is onderzoek gedaan naar de veiligheid van voedselprovocaties (5,9,10). Hieruit blijkt dat voedselprovocaties, mits door ervaren mensen uitgevoerd, veilig kunnen worden verricht, ook bij patiënten die in het verleden een anafylactische reactie hebben gehad (10).

James et al bestudeerden in 1994 in een derdelijnscentrum DBPGVP's bij 320 kinderen en volwassenen (leeftijd 0,5 – 30 jaar, mediane leeftijd 4,4 jaar) met constitutioneel eczeem (9). Bij 59% van de 205 patiënten met een positieve test (n = 121) ontstonden luchtwegsymptomen. Slechts bij 7% trad een daling van de FEV1 (een maat voor de longfunctie) op van meer dan 20%.

De symptomen die Perry et al (5) vonden bij 584 kinderen die een DBPCFC ondergingen in een tweede-/derdelijnscentrum, waren alle behandelbaar met kortwerkende antihistaminica, adrenaline, bèta-antagonisten of corticosteroïden. Er traden geen cardiovasculaire symptomen op en ziekenhuisopnames waren niet nodig. Dat neemt niet weg dat patiënten tijdens een voedselprovocatie wel ernstig kunnen reageren. Bij het vermoeden van directe (meestal IgE-gemedieerde) symptomen zijn ernstiger reacties te verwachten dan bij vertraagde (meestal niet-IgE-gemedieerde) reacties (1).

Hoogrisico- en laagrisicoprovocaties

Voedselprovocaties kunnen worden onderverdeeld in hoogrisico- en laagrisicoprovocaties (1-4).

Hoogrisicoprovocaties zijn provocaties waarbij het risico van ernstige reacties aanwezig is. Deze worden in het ziekenhuis uitgevoerd (1-4). Laagrisicoprovocaties zijn provocaties waarbij de kans op ernstig reageren (zeer) gering is.

In een Nederlandse publicatie (4) worden hoogrisicoprovocaties in de 2^e en 3^e lijn gedefinieerd als (niet evidencebased) "anafylactische reactie (Muellerstadium 3-4) op het te testen voedingsmiddel doorgemaakt of aanwezigheid van 2 of meer van de volgende criteria":

1. Noten- of pindaprovocatie of een eerste blootstelling aan noten of pinda;
2. Astma;
3. Ouder dan 5 jaar;
4. Anamnestiche reactie op geringe hoeveelheden van het te testen voedingsmiddel.

Voor een provocatie met koemelk komt criterium a uiteraard te vervallen. Het probleem met bovenstaande criteria is, is dat de diagnose astma op jonge leeftijd niet te stellen is en dat het in de praktijk in de 2^e en 3^e lijn dus moeilijk blijkt om de ernst van reacties tijdens voedselprovocaties te voorspellen.

In de literatuur wordt aangegeven dat voedselprovocaties op medische indicatie gebeuren en onder medisch toezicht moeten plaatsvinden (11). Verlengde voedselprovocaties, waarbij een milde vertraagde reactie op herhaalde doses wordt verwacht, kunnen ook thuis worden uitgevoerd (1,2). DRACMA geeft aan dat alleen bij afwezigheid van sensibilisatie een verlengde provocatie thuis kan plaatsvinden (2). Laagrisicoprovocaties kunnen ook in de praktijksetting van een huisarts worden uitgevoerd (1,2) en worden in de Amerikaanse literatuur geduid als "office challenges" (1). Dit laatste is ook afhankelijk van de ervaring van de superviserende arts en diens staf. Hoogrisicoprovocaties moeten in het ziekenhuis plaatsvinden (1).

Voedselprovocaties bij kinderen met voorgaande anafylactische reacties op voeding mogen alleen worden uitgevoerd in centra die veel ervaring hebben met het uitvoeren van provocaties (5,12). Voor de Nederlandse situatie is de zogenaamde "office challenge" vergelijkbaar met de praktijksituatie op het CB en in de huisartsenpraktijk, met dit verschil dat in de VS meestal vrijgevestigde specialisten (kinderartsen of allergologen) de provocaties uitvoeren, terwijl dat in Nederland huisartsen of jeugdartsen zijn.

Conclusie: Hoogrisicoprovocaties zijn provocaties bij kinderen met één of meer risicofactoren voor een ernstige reactie. Bij koemelkallergie zijn dit:

- Anafylactische reactie (Muellerstadium 3-4) op koemelk doorgemaakt;
- Astma. Omdat de diagnose astma niet goed is te stellen op jonge leeftijd, geldt dit ook voor jonge kinderen met perioden van bronchusobstructie, waarvoor regelmatig of recent Ventolingebruik ;
- Gereageerd hebben op een kleine hoeveelheid koemelk;
- Ernstige reacties op borstvoeding (consensus);
- Toename in ernst van de reacties in de tijd;
- Ouder dan 5 jaar.

Situatie in Nederland

In Nederland worden voedselprovocaties zowel in de ziekenhuizen als op CB's en een enkele keer in de huisartsenpraktijk uitgevoerd. In de ziekenhuizen worden zowel OVP's als DBPGVP's uitgevoerd. DBPGVP's met koemelk worden in meer dan 40 ziekenhuizen uitgevoerd. De provocaties op de CB's gebeuren volgens het protocol van de Landelijke Standaard voedselallergie bij zuigelingen (13). Dit gebeurt alleen bij laagrisicokinderen van 0 – 1 jaar. Onderzoek laat zien dat in 2/3 van de keren het protocol niet geheel wordt doorlopen (14). De NHG Standaard Voedselovergevoeligheid uit 2010 (13) geeft aan dat OVP's met koemelk in de huisartsenpraktijk uitgevoerd kunnen worden, behalve bij een doorgemaakte ernstige reactie, louter subjectieve reacties of ernstig therapieresistent constitutioneel eczeem. Het provocatieschema is identiek aan het schema van de Landelijke Standaard (15). Het schema is als volgt:

Dag 1: 10 ml oorspronkelijke kunstvoeding, eventueel gevolgd door een sterk gehydrolyseerde kunstvoeding. 45 minuten observatie.

Dag 2: Een mengsel van eHF en oorspronkelijke kunstvoeding in de verhouding 2:1 (bijvoorbeeld fles 180 ml = 120 ml eHF en 60 ml oorspronkelijke kunstvoeding).

Dag 3: Een mengsel van eHF en oorspronkelijke kunstvoeding in de verhouding 1:2 (bijvoorbeeld fles 180 ml = 60 ml eHF en 120 ml oorspronkelijke kunstvoeding).

Dag 4 t/m 7: Uitsluitend oorspronkelijke kunstvoeding.

Het is niet bekend of hierbij thuis ernstige reacties zijn opgetreden. Er zijn in ieder geval geen meldingen geweest. In de knelpuntanalyse van de JGZ komt naar voren dat het thuis uitvoeren van een OVP als knelpunt wordt ervaren omdat reacties niet altijd voldoende geobjectiveerd kunnen worden. Symptomen moeten worden bijgehouden door de ouders op speciaal ontwikkelde formulieren, maar de praktijk blijkt dat deze niet altijd worden gebruikt.

De werkgroep is verdeeld over de vraag waar de OVP (als second best) moet worden uitgevoerd als een DBPGVP niet mogelijk is: geheel op locatie (CB) binnen een tijdsbestek van enkele uren (zie uitgangsvraag 5) of volgens de huidige methode, waarbij de 1^e dosis op het CB wordt verstrekt en de rest wordt uitgesmeerd over een paar dagen in de thuissituatie, mits aan de volgende randvoorwaarden wordt voldaan: de symptomen worden thuis geregistreerd, de provocatie wordt niet door de ouders zonder overleg met de arts afgebroken en de ouders komen terug voor objectivering van de symptomen.

Voordelen van het uitvoeren van een OVP die thuis wordt afgemaakt:

- minder belasting voor het CB personeel;
- mogelijk minder kans op ernstige reacties door gespreide toediening over een aantal dagen.

Nadelen van de OVP die thuis wordt afgemaakt:

- kans op ernstige reacties thuis bij verkeerde indicatiestelling voor thuisprovocatie;
- minder goede observatiemogelijkheden; de interpretatie van de symptomen wordt in eerste instantie bij de ouders gelegd. Dit speelt bij de huisartsen minder een rol omdat deze betere mogelijkheden hebben om de patiënt te laten terugkomen voor observatie;
- risico van eigenmachtig staken van de provocatie door de ouders;
- risico van verwatering van randvoorwaarden voor het goed uitvoeren van de OVP thuis.

De werkgroep is van mening dat de locatie waar OVP of DBPGVP kan worden uitgevoerd, ten eerste wordt bepaald door het risico op (ernstige) reacties van de individuele patiënt en de mogelijkheid om eventuele ernstige reacties adequaat te kunnen behandelen (1,3). De anamnese is hierbij van groot belang. Bij twijfel is het aan te raden dat de 1^e lijns arts overlegt met een in allergie ervaren kinderarts. Daarnaast spelen praktische aspecten een rol, zoals de mogelijkheid om testvoeding te bereiden, expertise van het personeel en de mogelijkheid de patiënt te observeren en adequaat te behandelen (1). Ook moeten er goede afspraken gemaakt worden tussen het CB en de huisarts over waar de patiënt kan worden gezien in geval van vertraagde reacties.

Op grond van het bovenstaande kan voor de Nederlandse situatie worden geconcludeerd dat hoogrisico-DBPGVP's en hoogrisico-OVP's met koemelk voorbehouden zijn aan ervaren 2^e en 3^e lijnscentra, mits aan de veiligheidsvoorschriften wordt voldaan (zie ook vraag 6). In de 2^e en 3^e lijn vinden provocaties op locatie plaats, met uitzondering van de verlengde provocaties met koemelk (zie vraag 6).

Laagrisicoprovocaties met koemelk kunnen zowel in de 1^e als 2^e en 3^e lijn plaatsvinden, dus zowel op het CB en in de huisartsenpraktijk als in het ziekenhuis. Laagrisico-DBPGVP's moeten volledig op locatie worden uitgevoerd.

Laagrisico-OVP's in de 1^e lijn kunnen zowel volledig op locatie als ten dele thuis worden uitgevoerd.

Bij provocatie (OVP en DBPGVP) op locatie moet aan de volgende voorwaarden worden voldaan om deze veilig uit te kunnen voeren (1,3):

1. De patiënt wordt geobserveerd tot 2 uur na de laatste dosis en adequaat behandeld bij eventuele allergische reacties;
2. men beschikt over ervaren personeel;
3. Er is adequate honorering voor het uitvoeren van provocaties op het CB en in de huisartsenpraktijk;
4. Men kan testvoeding bereiden;
5. Het kind kan bij late reacties buiten "kantooruren" door de jeugdarts, huisartsenpost of spoedeisende hulp worden gezien.

1^e lijn:

Voorwaarde 1: Aan voorwaarde 1 kan op dit moment in de huisartsenpraktijk worden voldaan, mits de huisarts bereid is om de patiënt gedurende enkele uren in de wachtruimte van de praktijk te observeren. Een nadeel is, vooral voor jonge kinderen die tussendoor slapen, dat de wachtruimte vol en druk kan zijn. De werkgroep vermoedt dat veel huisartsen deze werkwijze als te belastend voor de patiënt zullen ervaren. Een alternatief is om de provocatie volgens de NHG Standaard te laten plaatsvinden, dus ten dele thuis, of op het CB.

Op het CB kan aan voorwaarde 1 in de huidige situatie niet of nauwelijks worden voldaan:

1. omdat het CB niet beschikt over medicatie, zoals epinefrine auto-injectoren en antihistaminica. Het is niet haalbaar om op alle CB's medicatie beschikbaar te hebben en om het personeel te trainen in het uitvoeren van provocaties. Daarom adviseert de werkgroep om alleen op grotere CB's provocaties op locatie uit te laten voeren, waar aan de voorwaarden kan worden voldaan. Medicatie moet beschikbaar komen voor de CB's waar voedselprovocaties op locatie worden uitgevoerd. Daarbij moet de houdbaarheid van de

- medicatie goed in de gaten gehouden worden.
2. omdat het JGZ-team weinig tijd heeft voor het verrichten van dergelijke diagnostiek;
 3. vanwege de beperkte openingstijden van sommige CB's waardoor de provocatie niet volledig kan worden afgemaakt. De openingstijden van de CB's zouden dus verruimd moeten worden. Een nadeel kan zijn, vooral voor jonge kinderen die tussendoor slapen, dat de wachtruimte vol en druk kan zijn.
 4. Omdat vanwege de volledige vergoeding van eHF de ouders vaak niet bereid zijn om een voedselprovocatie te laten verrichten. Voor de vergoeding is geen provocatie (meer) vereist. Voor succesvolle implementatie van deze richtlijn acht de werkgroep het dan ook noodzakelijk dat hypoallergene kunstvoeding niet meer volledig wordt vergoed (bijvoorbeeld alleen de meerkosten ten opzichte van standaardkunstvoeding) en dat voedselprovocatie (weer) als voorwaarde wordt gesteld voor vergoeding, tenzij er op dat moment nog geen stricte indicatie is voor een voedselprovocatie (zie uitgangsvraag 3). Overleg met de Zorgverzekeraars is nodig.

Voorwaarde 2: Op de CB's en in huisartsenpraktijken waar men niet ervaren is in het doen van provocaties, kan aan voorwaarde 2 in de huidige situatie niet worden voldaan, omdat het personeel niet geschoold is. Het betrokken personeel moet deskundig zijn en moet optredende verschijnselen, ook in een vroeg stadium, kunnen interpreteren. Onverhoopt ernstige reacties moeten adequaat behandeld worden. Goede monitoring en protocollaire afspraken over het toedienen van medicatie (antihistaminica en epinefrine i.m.) zijn noodzakelijk. Verder is het van belang dat verpleegkundigen ervaren zijn in het uitvoeren van voedselprovocaties. Training bij kinderartsen in de 2^e lijn (3) alvorens met provocaties te beginnen, is aan te bevelen. Verder is multidisciplinaire samenwerking tussen jeugdartsen, verpleegkundigen en diëtisten nodig (zie uitgangsvraag 6). Het is daarom aan te bevelen om voedselprovocaties alleen op de CB's te laten plaatsvinden waar aan de benodigde veiligheidseisen kan worden voldaan.

-
Voorwaarde 3: Hiervoor moet overleg gevoerd worden met de Zorgverzekeraars. Enerzijds kost het uitvoeren van voedselprovocaties geld, anderzijds kan door het uitvoeren van provocaties de instroom naar de 2^e en 3^e lijn worden beperkt. Ook wordt met het terugdringen van fout-positieve diagnostiek van KMA het onnodige gebruik van dure voeding voorkomen.

Voorwaarde 4: Ten aanzien van voorwaarde 4 verwacht de werkgroep in de 1^e lijn geen probleem, omdat voor het bereiden van de testvoeding op basis van hypoallergene kunstvoeding gestandaardiseerde en gevalideerde, gemakkelijk en snel te bereiden provocatiekits beschikbaar zijn. Er zijn kant-en-klare provocatiekits van Nutrilon Pepti en Friso Allergy Care beschikbaar en sinds kort ook van Neocate en Nutramigen voor gebruik bij de DBPGVP, maar de blinding ervan is (nog) niet gevalideerd. Er kan met alle relevante soorten eHF en AA in Nederland een DBPGVP kan worden uitgevoerd.

Deze provocatiekits bestaan uit zakjes met poeder voor placebo en verum, die alleen hoeven te worden aangelengd met water. Ze zijn te gebruiken voor OVP en DBPGVP. De werkgroep acht het gebruik van kant-en-klare provocatiekits een voorwaarde voor het uitvoeren van provocaties op het CB, omdat het zelf bereiden van receptuur niet haalbaar lijkt. Een ander voordeel van deze kant-en-klare kits is dat het testmateriaal wordt gestandaardiseerd en gevalideerd.

Voorwaarde 5.

De huisarts wordt geïnformeerd wanneer de koemelkprovocatie gaat plaatsvinden. Er zijn lokale afspraken nodig over wie het kind bij late reacties, met name buiten "kantooruren", beoordeelt: jeugdarts, huisarts, kinderarts of arts van de spoedeisende hulp. De patiënt kan ook foto's maken of filmen als er zichtbare symptomen zijn en het thuisregistratieformulier meenemen naar de arts.

2^e en 3^e lijn:

Ten aanzien van de voorwaarden 1, 3, 4 en 5 verwacht de werkgroep in de ziekenhuizen geen onoverkomelijke problemen.

Ten aanzien van voorwaarde 2: Multidisciplinaire samenwerking tussen (kinder)artsen, verpleging, diëtisten en keukenpersoneel is nodig (3). Het betrokken personeel moet deskundig zijn en moet optredende verschijnselen al in een vroeg stadium kunnen interpreteren. Ernstige reacties moet adequaat behandeld kunnen worden. Goede monitoring en protocollaire afspraken over het toedienen van medicatie (antihistaminica en corticosteroiden oraal, intramusculair of intraveneus, epinefrine i.m., verneveling met bèta-2-mimetica) is noodzakelijk. Een ervaren (kinder)arts moet eindverantwoordelijke zijn. Bij provocaties in de 2^e en 3^e lijn moet, gezien de kans op ernstige reacties, een APLS-geschoolde kinderarts eindverantwoordelijk zijn. Verder is het van belang dat verpleegkundigen en functieassistenten ervaren zijn in het uitvoeren van voedselprovocaties. Praktijkervaring opdoen in een ziekenhuis waar al provocaties worden uitgevoerd is aan te bevelen.

1^e, 2^e en 3^e lijn

De werkgroep acht het noodzakelijk dat er kort na het verschijnen van deze richtlijn een implementatietraject in gang wordt gezet, waarbij personeel in de 1^e, 2^e en 3^e lijn wordt geschoold in het uitvoeren van provocaties bij het vermoeden van KMA.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-09-2012

Laatst geautoriseerd : 12-09-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijnen-database.

Referenties

Nowak-Wegrzyn A, Assaad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber S. Work Group report: Oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:S365-83

Fiochhi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K et al. World Allergy Organisation (WAO) diagnosis and rationale for action against cows milk allergy (DRAC-MA) guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21 suppl:1-125.

Chafen JJS, Newberry S, Riedl M, Bravata D, Maglione M, Suttrop M et al. Prevalence, Natural History, Diagnosis, and Treatment of Food Allergy. A Systematic Review of the Evidence. A RAND working paper. Prepared for the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. August 2010. www.rand.org.

Boeve MM, Rottier BL, Mandema JM, Rings EHHM, Kieboom JKW, Dubois AEJ. Anafylaxie door pinda- en notenallergie bij 2 kinderen; aanbevelingenvoor beleid. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2007;151:602-6.

Vlieg-Boerstra B.J., Meijer Y. Dubbelblinde voedselprovocaties. Wie kunnen en gaan ze doen? *Tijdschr Kindergeneeskd* 2008;76:65-70.

Perry TT, Matsui EC, Conover-Walker MK, Wood RA. Risk of oral food challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1164-8.

- Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1018-9.
- Pumphrey RS. Fatal anaphylaxis in the UK, 1992-2001. *Novartis Found Symp* 2004;257:116-28.
- Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:191-3.
- James JM, Bernhisel-Broadbent J, Sampson HA. Respiratory reactions provoked by double-blind food challenges in children. *Am J Respir Crit Care Med*.1994;149:59-64.
- Vlieg-Boerstra BJ, Duiverman EJ, van der Heide S, Bijleveld CMA, Kukler J, Dubois AEJ. Should children with a history of anaphylaxis to foods undergo challenge testing? *Clin Exp Allergy* 2008;38:1935-42.
- Boyce JA, Assaad A, Burks WA, Jones SM, Sampson HA, Wood RA, 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;126 (suppl 1):S1-58.
- Mofidi S, Bock SA The Food Allergy & Anaphylaxis Network. A Health professionals guide to food challenges 2005.
- Lucassen PLB, Albeda FW, van Reisen MT, Silvius AM, Wensing C, Luning-Koster MN. NHG-Standaard Voedselovergevoeligheid. Eerste herziening. *Huisarts Wet* 2010;53:537-53.
- De Pree B, van den Heuvel H, Niesten M. Is het koemelkallergie of niet. *JGZ* 2009;41:106-110.
- Kneepkens CMF, van Drongelen KI, Aarsen CJE. Landelijke Standaard Voedselallergie bij zuigelingen. 5e druk. Den Haag: Voedingscentrum, 2005.

Methode provocatietest koemelkallergie

Uitgangsvraag

Hoe kunnen open en dubbelblinde placebogecontroleerde provocatietest worden uitgevoerd: in het ziekenhuis, thuis, op het consultatiebureau en/of in de huisartsenpraktijk?

Aanbeveling

Voedselprovocatie moet worden voorafgegaan door een periode met koemelkvrij dieet van ten minste 4 weken, resulterend in verdwijnen of sterke afname van de symptomen.

Bij constitutioneel eczeem wordt gebruik gemaakt van de TIS-score om voor en na dieetinterventie de afname in ernst van het eczeem te scoren.

Bij het uitvoeren van voedselprovocaties moeten de volgende onderdelen gestandaardiseerd zijn en opgenomen zijn in het protocol:

- Veiligheidsaspecten en medicatietoediening;
- Randomisatie en doseerschema;
- Receptuur en blindering;
- De vorm waarin de melk wordt toegediend;
- Beoordeling van de symptomen en beëindiging van de provocatie;
- Follow-up.

Een positieve DBPGVP wordt op de leeftijd van 9 à 12 maanden (eventueel later) gevolgd door een OVP. Dit kan in de 1^e lijn plaatsvinden. Bij een ongecompliceerd verloop blijft het kind in de 1^e lijn. Als de OVP positief is, wordt deze regelmatig herhaald, mede afhankelijk van anamnese en klinisch beeld.

Overwegingen

Bij deze module zijn geen overwegingen geformuleerd.

Inleiding

Er is geen SR bekend die een poging heeft gedaan om deze vraag te beantwoorden.. Daarom is uitgegaan van internationale en nationale publicaties waarin de methodologie van voedselprovocaties wordt behandeld. De aanbevelingen in deze referenties berusten voornamelijk op consensus en klinische ervaring.

Hoewel de DBPGVP door moet gaan voor de gouden standaard, is deze test op veel onderdelen nog niet gestandaardiseerd en gevalideerd (1-3) (zie ook de module 'Effecten provocatietest koemelkallergie'). Hoewel er in de loop der jaren wel diverse internationale consensus- en werkgroerapporten zijn gepubliceerd over het uitvoeren van voedselprovocaties (4,5) en de valkuilen daarbij (6), heeft dit nog niet geresulteerd in één universeel provocatieprotocol. Wat betreft de gewenste procedure bij vertraagde reacties met herhaalde inname, zijn geen rapporten bekend. Ook zijn er geen RCT's of vergelijkende studies uitgevoerd waarin de

verschillende protocollen werden vergeleken. Het grootste probleem bij de diagnostiek van voedselallergie is dat er geen eenheid is in de literatuur over diagnostische criteria (1) (zie ook de module 'Effecten provocatietest'). Dat betekent dat er geen eensluidende criteria zijn voor de beoordeling of beëindiging van een provocatie (1).

Conclusies

Bij deze module zijn geen conclusies geformuleerd.

Samenvatting literatuur

Vorbereitung en veiligheid van de provocatie

- Voedselprovocatie moet worden voorafgegaan door een periode van 4 weken met koemelkvrij dieet, waarbij de symptomen moeten verdwijnen of sterk afnemen (zie ook de module 'Verwijzing koemelkallergie') (1-10).
- Bij constitutioneel eczeem kan in de dagelijkse praktijk gebruik worden gemaakt van de TIS-score om voor en na dieetinterventie de afname in eczeem te scoren (11-13).
- Op voorhand moeten laag- en hoogrisicopatiënten worden onderscheiden (zie ook de module 'Symptomen koemelkallergie' en de module 'Locatie provocatietest koemelkallergie').
- Zo nodig moet het personeel worden getraind in een centrum met veel ervaring.
- Er is een geprotocolleerde uitgangsmeting, monitoring van symptomen en toediening van medicatie (i.e. antihistaminica en corticosteroïden oraal, intramusculair of intraveneus, adrenaline i.m., verneveling met bèta-2-mimetica).
- Een infuus wordt bij kinderen alleen op indicatie geadviseerd.
- Gezien de kans op ernstige reacties moet in de 2^e en 3^e lijn een hierin ervaren (kinder)arts eindverantwoordelijke zijn (7).

Randomisatie en doseerschema

- Randomisatie voor de volgorde van toediening van verum en placebo moet plaatsvinden door iemand die geen contact heeft met de patiënt. De receptuur moet worden vastgesteld, zo nodig aangepast aan de dieeteisen en wensen van het kind, en doorgegeven aan de bereider van de testvoeding. De testvoeding moet worden bereid en geblindeerd door een ervaren diëtist, kok of apothekmedewerker.
- Verum- en placebo- provocaties worden met identieke hoeveelheden en op twee verschillende dagen uitgevoerd, met ten minste een week tussenpoos i.v.m. eventueel optredende late verschijnselen.
- De veiligheid wordt niet alleen bepaald door de aanwezigheid van ervaren personeel en de medische voorzorgsmaatregelen (zie uitgangsvraag 5 deel 1), maar ook door de wijze waarop de provocatie wordt uitgevoerd: beginndosis, tijdsinterval, snelheid van ophoging van doses, stopcriteria (6,7).
- Wanneer met een te hoge aanvangsdosis wordt begonnen, of als het tijdsinterval tussen de doses te kort is, is de kans op ernstige reactie verhoogd. Een tijdsinterval van 30 minuten is voor de meeste kinderen voldoende, tenzij de anamnese anders aangeeft. Als het onduidelijk is of er een beginnende reactie optreedt, moet de volgende dosis niet worden gegeven tot het zeker is dat de reactie niet doorzet (5)
- De aanvangsdosis bij koemelkprovocaties wordt vaak gesteld op ca. 0,1 ml. Aanvangsdosis en tijdsinterval kunnen individueel worden aangepast, eventueel voorafgaand door een labiale provocatie,

waarbij een druppel melk aan de binnenkant van de onderlip wordt gedruppeld (dus niet op de huid of aan de buitenkant van de onderlip). Er worden diverse doseerschema's genoemd. Een mogelijk doseerschema is: 0,1 – 0,3 – 1,0 – 3,0 – 10 – 30 – 100 ml (totaal 145 ml) (3), waarbij de verstrekte dosis telkens wordt verdrievoudigd. Internationaal is men het er over eens dat de totale provocatiedosis één consumptie-eenheid van ca. 150 ml melk of kunstvoeding voor jongere kinderen moet benaderen (respectievelijk ca. 5 g eiwit voor melk en 2,5 g eiwit voor kunstvoeding). Er zijn ook doseerschema's die uitgaan van 4 g eiwit in totaal en een doseerschema met equivalente hoeveelheden eiwit (8), waardoor doseerschema's met verschillende soorten melk (gepasteuriseerd melkpoeder, standaardkunstvoeding) gemakkelijker te vergelijken zijn), bijvoorbeeld respectievelijk 1, 3, 10, 30, 100, 300, 1000 en 3000 mg eiwit. De werkgroep heeft voor dit laatste schema gekozen.

Het tijdsinterval bedraagt meestal 20 tot 30 minuten. Voor vertraagde reacties kan het tijdsinterval worden aangepast, waarbij rekening gehouden moet worden met reacties 24 tot 48 uur na de laatste dosis. Vooral bij gastro-intestinale symptomen komt het voor dat kinderen vertraagd en pas na herhaald gebruik van koemelk reageren (9).

Receptuur en blinding

- Voor koemelkprovocaties wordt meestal testvoeding in vloeibare vorm gebruikt. In de internationale protocollen wordt ter blinding een verdunning voorgesteld van het verum (melk) met placebo in de verhouding 1:1 (3). Er zijn diverse melkrecepten gepubliceerd die gevalideerd zijn voor adequate blinding (10,14). Om te bereiken dat de koemelk in deze recepten onherkenbaar gemaskeerd en gevalideerd wordt, moet de concentratie lager liggen dan bij bovengenoemde 1:1 verhouding. Men kan ook van kant-en-klare provocatie materialen gebruik maken. Er zijn kant-en-klare provocatiekits van Nutrilon Pepti en Friso Allergy Care beschikbaar en sinds kort ook van Neocate en Nutramigen voor gebruik bij de DBPGVP, maar de blinding ervan is (nog) niet gevalideerd. Er kan met alle relevante soorten eHF en AA in Nederland een DBPGVP kan worden uitgevoerd.

De vorm waarin melk wordt toegediend

- Er is één studie bij pinda-allergie bekend waaruit blijkt dat het vetgehalte van de testvoeding van invloed is op de ernst van de reactie (15). Het is niet bekend of dit ook geldt voor koemelk. Het is wel bekend dat melk na hoge verhitting, zoals verwerkt in koek, door sommige kinderen beter verdragen wordt dan melk in rauwe vorm, zoals in de vorm van yoghurt, of in gepasteuriseerde vorm, zoals gepasteuriseerde (dagverse) melk (16).

Beoordeling van symptomen en beëindiging van een provocatie

- Provocaties moeten gestandaardiseerd worden uitgevoerd, beoordeeld en beëindigd. Provocatiesessies kunnen worden gestopt en als positief worden beoordeeld bij subjectieve (bij oudere kinderen) of objectieve klachten. Volgens de meeste protocollen moet een voedselprovocatie pas worden gestopt bij duidelijk objectieve symptomen (3,5,6), bij aanhoudende of herhaalde (na 3 doses optredende) subjectieve symptomen in afwezigheid van placeboreacties (5), of bij blijvende of herhaalde subjectieve symptomen

na 2 doses (15). Uitsluitend het ontstaan van een paar rode vlekken op de huid (vooral rond de mond) is onvoldoende voor een positieve test.

- Wanneer de provocatie bij beginnende subjectieve klachten wordt doorgezet totdat objectieve klachten ontstaan, wordt de kans op ernstige reacties vergroot. De kans op fout-positieve beoordeling neemt (vermoedelijk) echter af. Bij beginnende klachten kan de laatste dosis worden herhaald of moet langer worden gewacht met de volgende dosis. Het is ook mogelijk om aansluitend aan een subjectieve reactie 'enkelblind' een placebodosis te geven om te zien of de subjectieve symptomen dan blijven bestaan of verergeren (6,8).
- Bij de beoordeling speelt verder de interpretatie van placeboreacties een rol. Bij een reactie op zowel het verum als de placebo wordt de eindbeoordeling van de provocatie door Keil et al (8) als onbeslist afgegeven (en moet de test herhaald worden); Vlieg-Boerstra et al (17) en Venter et al (18) geven de test dan af als negatief.

Follow-up

- Een negatieve provocatie moet worden gevolgd door reïntroductie van koemelk in de thuissituatie volgens een thuisintroductieschema. Op indicatie gebeurt dit soms onder medisch toezicht. Bij laagrisicopatiënten kan dit thuis gebeuren. Er moet goed op worden toegezien dat de patiënt daadwerkelijk koemelk in het dieet introduceert, om te voorkomen dat dit vanwege angst niet gebeurt of dat specifieke opvlamming van huid- of darmverschijnselen wordt toegeschreven aan de introductie van koemelk in het dieet (19).
- Een negatieve DBPGVP moet gevolgd worden door herintroductie (of op indicatie klinische introductie) van koemelk om vast te stellen dat het testresultaat niet fout-negatieve is.
- Tussen 9 en 12 maanden (op indicatie later) na een positieve DBPGVP wordt een OVP verricht. Dit kan in de 1^e lijn plaatsvinden. Bij een ongecompliceerd verloop blijft het kind in de 1^e lijn. Als de OVP positief is, gaat het kind door met koemelkvrij dieet. De provocatie wordt dan op gezette tijden herhaald, o.a. afhankelijk van de anamnese en het klinisch beeld.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-09-2012

Laatst geautoriseerd : 12-09-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

Chafen JJS, Newberry SJ, Riedl MA, Bravata DM, Maglione M, Suttorp M et al. Diag-nosing and magaging common food allergies. A systematic review. JAMA 2010;303:1848-1856.

Chafen JJS, Newberry S, Riedl M, Bravata D, Maglione M, Suttorp M et al. Preva-lence, Natural History, Diagnosis, and Treatment of Food Allergy. A Systematic Review of the Evidence. A RAND working paper. Prepared for the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. August 2010. www.rand.org.

Fiochhi A, Brozek J, Schünemann H, Bahna SL, von Berg A, Beyer K et al. World Al-lergy Organisation (WAO) diagnosis and rationale for action against cows milk allergy (DRACMA) guidelines. Pediatr Allergy Immunol. 2010;21 suppl:1-125.

Bindslev-Jensen C, Ballmer-Weber BK, Bengtsson U, Blanco C, Ebner C, Hourihane J et al. Standardization of food

challenges in patients with immediate reactions to foods position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 2004;59:690-697.

Nowak-Wegrzyn A, Assaad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber S. Work Group report: Oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:S365-83.

Niggemann B, Beyer K. Pitfalls in double-blind, placebo-controlled oral food challenges. *Allergy*. 2007;62:729-32.

Vlieg-Boerstra BJ., Meijer Y. Dubbelblinde voedselprovoCATies. Wie kunnen en gaan ze doen? *Tijdschr Kindergeneeskd* 2008;76:65-70.

Keil T, McBride D, Grimshaw K, Niggemann B, Xepapadaki P, Zannikos K, et al. The multinational birth cohort of EuroPrevall: background, aims and methods. *Allergy* 2010; 65:482-490.

Baehler P, Chad Z, Gurbindo C, Bonin AP, Bouthillier L, Seidman EG. Distinct patterns of cows milk allergy in infancy defined by prolonged, two-stage double-blind, placebo-controlled food challenges. *Clin Exp Allergy* 1996;26:254-261.

Vlieg-Boerstra BJ, Herpertz I, Pasker L, van der Heide S, Kukler J, Jansink C et al. Val-idation of novel recipes for double-blind, placebo-controlled food challenges in children and adults. *Allergy* 2011;66:948-54.

Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Constitutioneel eczeem. 2006

P.D. Dirven-Meijer en E.J. Glazenburg. Ernst van constitutioneel eczeem vastleggen in de dagelijkse praktijk: de TIS-score, praktisch voor de huisarts!. *Ned Tijdschr voor Allergie. Huisartseneditie* 2007;2:33-37.

Oranje AP: Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis:SCORAD in-dex, objective SCORAD, patient-oriented SCORAD and Three-Item Severity. *Curr Probl Dermatol* 2011; 41: 149-155.

Vlieg-Boerstra BJ, Bijleveld CMA, van der Heide S, Beusekamp BJ, Wolt-Plompen SA, Kukler J et al. Development and validation of challenge materials for double-blind, placebo-controlled food challenges in children. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:341-346.

Grimshaw KEC, King RM, Nordlee JA, Hefle SL, Warner JO, Hourihane JO . Presenta-tion of allergen in different food preparations affects the nature of the allergic reaction a case series.*Clin Exp Allergy* 2003;33:1581-1585.

Nowak-Wegrzyn A, Bloom KA, Sicherer SH, Shreffler WG, Noone S, Wanich N et al.. Tolerance to extensively heated milk in children with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:342-7.

Vlieg-Boerstra BJ, van der Heide S, Bijleveld CM, Kukler J, Duiverman EJ, Dubois AE. Placebo reactions in double-blind, placebo-controlled food challenges in children. *Allergy* 2007;62:905-12.

Venter C, Pereira B, Voigt K, Grundy J, Clayton CB, Gant C, et al. Comparison of open and double-blind placebo-controlled food challenges in diagnosis of food hypersensitiv-ity amongst children. *J Hum Nutr Diet* 2007;20:565-79

Eigenmann PA, Caubet JC, Zamora SA. Continuing food-avoidance diets after nega-tive food challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:601-5.

Communicatie bij koemelkallergie

Uitgangsvraag

Hoe moet de communicatie tussen de ouders, behandelaars onderling (huisarts, jeugdarts, kinderarts en diëtist) verlopen om het diagnostische traject goed te doorlopen?

Aanbeveling

Communicatie tussen de hulpverleners en de ouders

De huisarts, jeugdarts of medisch specialist bespreekt het volgende met de ouders:

- Inhoudelijke informatie over KMA, eventueel ondersteund met schriftelijk informatiemateriaal;
- Informatie over het diagnostische proces en het belang van het doorlopen van het totale proces;
- Wie de coördinatie heeft en dus aanspreekpunt is (in de 1^e lijn: huisarts of jeugdarts in onderling overleg, in de 2^e of 3^e lijn: de medisch specialist);
- Dat het onwenselijk is dat de ouders op eigen initiatief overgaan op een koemelkvrij dieet of op eigen initiatief wisselen van eHF;
- Dieetkostenvergoeding. De arts of diëtist vraagt vergoeding aan voor het gebruik van de eHF. Alleen na een positieve DBPGVP wordt de machtiging verlengd. Kinderen met een positieve OVP moeten voor vergoeding een DBPGVP ondergaan.

De diëtist bespreekt het volgende met de ouders:

- Bovenstaande onderwerpen, voor zover (nog) nodig;
- Uitleg over het koemelkvrije dieet voor het kind en, in geval van borstvoeding, voor de moeder. Dit omvat adviezen over te vermijden en vervangende producten, etikettering en uitleg over de geadviseerde volwaardige, koemelkvrije voeding

Communicatie tussen huisarts, jeugdarts, diëtist en medisch specialist

Huisarts en jeugdarts informeren elkaar:

- Wanneer een van beiden de diagnostiek in gang heeft gezet. Informatieoverdracht vindt plaats over de klinische symptomen, de (voedings)anamnese, het lichamelijke onderzoek, de verstrekte adviezen en het type geadviseerde eHF;
- Bij wijziging van het type eHF;
- Bij het uitvoeren van een OVP of DBPGVP;
- Over de uitslag van het diagnostisch traject;
- Bij verwijzing naar de diëtist;
- Bij verwijzing naar de 2^e lijn.

Huisarts en jeugdarts spreken onderling af wie van beiden de coördinatie heeft van de diagnostiek van KMA.

Na verwijzing naar de 2^e lijn heeft de kinderarts of andere medisch specialist de coördinatie van de diagnostiek van KMA.

De kinderarts of andere medisch specialist informeert de huisarts, de jeugdarts en de diëtist:

- Bij wijziging van het type hypoallergene kunstvoeding (eHF of AA);
- Over de uitslag van het diagnostisch traject.

Bij verwijzing naar de diëtist verstrekt de arts de volgende gegevens:

- Relevante symptomen;
- Inschatting van de ernst van de symptomen (hoog of laagrisico op ernstige reacties);
- Relevante comorbiditeit;
- Voedingsanamnestische gegevens;
- Medicatie;
- Gegevens over de groei van het kind;
- Lengte- en gewichtsverloop van het kind (en van de moeder bij borstvoeding);
- In de 2^e of 3^e lijn: eventueel de resultaten van allergologisch onderzoek (sIgE en huidpriktests).

De diëtist rapporteert de volgende bevindingen aan de verwijzer (huisarts, jeugdarts of kinderarts):

- Voor zover relevant: de diëtistische diagnose (specifiek met betrekking tot de relatie tussen voeding en klachten) en volwaardigheid en evenwichtigheid van de voeding. Voor het afnemen van een op KMA gerichte voedingsanamnese: zie module 'Symptomen koemelkallergie';
- Het behandelplan met de verstrekte adviezen over het koemelkvrije dieet

Overwegingen

Uit de knelpuntanalyse blijkt dat er behoefte is aan een verbetering van de communicatie en omschrijving van afbakening van taken tussen de betrokken hulpverleners. Ook de communicatie met de ouders laat te wensen over. Deze uitgangsvraag geeft handvatten voor een betere samenwerking tussen huisarts, jeugdarts, kinderarts, diëtist en de ouders bij de diagnostiek van KMA. Het is van belang dat de communicatie tijdig plaats vindt. Bij het beantwoorden van deze vraag is gebruik gemaakt van de LESA Ondervoeding (zie hyperlink) en de Handreiking samenwerking huisarts Jeugdgezondheidszorg (zie hyperlink), maar de inhoud berust overwegend op consensus.

A. Communicatie tussen de hulpverleners en de ouders

Wanneer de ouders denken aan KMA, of wanneer de jeugdarts of huisarts op basis van de klinische symptomen, de (voedings)anamnese en het lichamelijk onderzoek (zie module 'Symptomen koemelkallergie') denkt aan KMA, kan worden besloten om:

- Een diagnostisch koemelkvrij dieet te adviseren en/of
- Te verwijzen naar de diëtist (zie module 'Verwijzing koemelkallergie');
- Te verwijzen naar de 2^e lijn (door de huisarts).

Voor het goed verlopen van het diagnostische proces is het van belang dat de communicatie tussen de hulpverleners en de ouders en tussen hulpverleners onderling goed op elkaar is afgestemd.

De huisarts, jeugdarts of medisch specialist bespreekt het volgende met de ouders:

- Inhoudelijke informatie over KMA, eventueel ondersteund met schriftelijk informatiemateriaal;
- Informatie over het diagnostische proces en het belang van het doorlopen van het totale proces;
- Wie de coördinatie heeft en dus aanspreekpunt is (in de 1^e lijn: huisarts of jeugdarts in onderling overleg, in de 2^e of 3^e lijn: de medisch specialist);
- Dat het onwenselijk is dat de ouders op eigen initiatief overgaan op een koemelkvrij dieet met gebruik van een eHF of op eigen initiatief wisselen van eHF. (Deze voedingen zijn in principe vrij verkrijgbaar bij de apotheek of bij de drogist);
- De dieetkostenvergoeding. De arts of diëtist vraagt vergoeding aan voor het gebruik van de hypoallergene kunstvoeding. Dieetpreparaten komen in aanmerking voor vergoeding door de zorgverzekeraar als:
 - De verzekerde niet uit kan komen met aangepaste voeding
 - en de verzekerde niet kan uitkomen met andere producten van bijzondere voeding
 - en de verzekerde lijdt aan voedselallergie.

De dieetkostenvergoeding kan aanvankelijk worden aangevraagd voor een periode van 3 maanden voor de diagnostische periode. Alleen na een positieve DBPGVP wordt de machtiging verlengd. Kinderen met een positieve OVP moeten voor vergoeding een DBPGVP ondergaan. De arts of diëtist vult een formulier in voor de vergoeding van dieetpreparaten. Dit formulier is te downloaden via www.znformulieren.nl. Het formulier wordt afgegeven bij de apotheek of het facilitair bedrijf.

De diëtist bespreekt het volgende met de ouders:

- Bovenstaande onderwerpen, voor zover (nog) nodig.
- Uitleg over het koemelkvrije dieet en voor de moeder (in geval van borstvoeding). Dit omvat adviezen over te vermijden producten, adviezen over vervangende producten, etikettering en uitleg over de geadviseerde volwaardige koemelkvrije voeding, ook voor sociale gelegenheden.

B. Communicatie tussen huisarts, jeugdarts, diëtist en medisch specialist:

Omdat de diagnostiek bij jonge kinderen door zowel de huisarts, de jeugdarts als de kinderarts in gang kan worden gezet, is goede afstemming van bevindingen en adviezen tussen partijen van groot belang. Het verdient aanbeveling dat in de 1^e lijn in onderling overleg de jeugdarts óf de huisarts de coördinatie en evaluatie rondom de zorg in handen heeft.

De huisarts en jeugdarts informeren elkaar:

- Wanneer een van beide de diagnostiek naar KMA in gang heeft gezet. Informatieoverdracht vindt plaats over de klinische symptomen, de (voedings)anamnese, het lichamelijk onderzoek, de verstrekte adviezen en het type geadviseerde hypoallergene kunstvoeding;
- Bij wijziging van het type hypoallergene kunstvoeding;
- Bij het uitvoeren van een OVP of DBPGVP;
- Bij de uitslag van het diagnostisch traject;

- Bij verwijzing naar de diëtist;
- Bij verwijzing naar de 2^e lijn.

De huisarts en jeugdarts spreken onderling af wie van beide de coördinatie heeft van de diagnostiek van KMA. Als er een provocatie wordt uitgevoerd moet duidelijk zijn tot wie de ouders zich bij late reacties buiten “kantooruren” moeten wenden: de jeugdarts, huisarts, kinderarts of arts van de spoedeisende hulp.

Zowel de jeugdarts als de huisarts kan rechtstreeks naar de kinderarts verwijzen. Na verwijzing naar de 2^e lijn heeft de kinderarts of andere medisch specialist de coördinatie van de diagnostiek van KMA. De kinderarts kan ook terug verwijzen naar de jeugdarts voor een provocatietest.

De kinderarts of andere medisch specialist informeert de huisarts, de jeugdarts en de diëtist over:

- Wijziging van het type hypoallergene kunstvoeding;
- De uitslag van het diagnostisch traject.

Bij verwijzing naar de diëtist verstrekt de arts de volgende gegevens:

- Relevante symptomen;
- Inschatting van de ernst van de symptomen (hoog of laag risico op ernstige reacties);
- relevante comorbiditeit;
- dieet anamnestiche gegevens;
- medicatie;
- gegevens over de groei van het kind;
- gewicht en gewichtsverloop van het kind (en de moeder bij borstvoeding);
- in de 2^e of 3^e lijn eventueel de resultaten van allergologisch onderzoek (slgE en huidpriktests).

De diëtist rapporteert de volgende bevindingen aan de verwijzer (huisarts, jeugdarts of kinderarts):

- Indien relevant: de diëtistische diagnose (specifiek met betrekking tot de relatie

tussen de voeding en klachten) en de volwaardigheid en evenwichtigheid van de voeding. Voor het afnemen van een op KMA gerichte voedingsanamnese: zie module 'Symptomen koemelkallergie');

- Het behandelplan met de verstrekte adviezen over het koemelkvrjige dieet.

Conclusies

Bij deze module zijn geen conclusies geformuleerd, zie overwegingen.

Zoeken en selecteren

Zie aanverwant product 'Overzicht zoekresultaten'.

Verantwoording

Laatst beoordeeld : 12-09-2012

Laatst geautoriseerd : 12-09-2012

Voor de volledige verantwoording, evidence tabellen en eventuele aanverwante producten raadpleegt u de Richtlijndatabase.

Referenties

 Mensink PAJS, De Bont MAT, Remijnse-Meester

TA, Kattemölle-van den Berg S, Liefwaard AHB,

Meijers JMM, Van Binsbergen JJ, Van Wayenburg

CAM, Vriezen JA. Huisarts Wet 2010;53(7):S7-10.

http://www.stuurgroepondervoeding.nl/fileadmin/inhoud/eerstelij_n_thuiszorg/Toolkit/LESA_Ondervoeding.pdf

<http://lhv.artsennet.nl/LHVproduct/Handreiking-Samenwerking-huisarts-en-jeugdgezondheidszorg-1.htm>