

# **Richtlijn Diagnostiek van Koemelkallergie bij Kinderen in Nederland**

**September 2012**



| Inhoudsopgave  | blz.      |
|--|-----------|
| Lijst van afkortingen  | 4         |
| Datum van inwerking treding  | 4         |
| <b>1. Overzicht van de aanbevelingen</b>   | <b>5</b>  |
| <b>2. Algemene inleiding</b>   | <b>11</b> |
| 2.1. Samenstelling werkgroep   | 11        |
| 2.2. Aanleiding  | 11        |
| 2.3. Doelstelling  | 12        |
| 2.4. Doelgroepen   | 12        |
| 2.5. Definities  | 12        |
| 2.6. Prevalentie   | 13        |
| 2.7. Knelpuntanalyse   | 13        |
| 2.8. Uitgangsvragen  | 13        |
| 2.9. Werkwijze van de werkgroep  | 14        |
| 2.10. Patiëntenperspectief   | 14        |
| 2.11. Wetenschappelijke onderbouwing   | 14        |
| 2.12. Implementatie en indicatorontwikkeling   | 17        |
| 2.13. Juridische betekenis van richtlijnen   | 17        |
| 2.14. Herziening van richtlijn   | 17        |
| 2.15. Onafhankelijkheid werkgroepleden   | 18        |
| <b>3. Uitgangsvragen</b>   | <b>19</b> |
| 3.1. Uitgangsvraag 1   | 19        |
| 3.2. Uitgangsvraag 2   | 30        |
| 3.3. Uitgangsvraag 3   | 37        |
| 3.4. Uitgangsvraag 4   | 44        |
| 3.5. Uitgangsvraag 5   | 48        |
| 3.6. Uitgangsvraag 6   | 56        |
| 3.7. Uitgangsvraag 7   | 74        |
| 4. Indicatoren   | 78        |
| <b>5. Aanbevelingen voor onderzoek</b>   | <b>82</b> |
| <b>6. Bijlage 1. Stroomschema</b>  | <b>83</b> |
| <b>7. Samenvatting / Toelichting bij het stroomschema</b>  | <b>84</b> |
| <b>Overzicht bijlagen behorende bij de voedselprovocaties</b>  | <b>89</b> |
| <b>8. Formulieren bij de voedselprovocaties</b>  | <b>91</b> |
| Bijlage 2. Aanvraag van de koemelkprovocatie (in te vullen door de arts) 2 <sup>e</sup> en 3 <sup>e</sup> lijn   | 91        |
| Bijlage 3. Aanvraag van de koemelkprovocatie (in te vullen door de arts) 1 <sup>e</sup> lijn   | 93        |
| Bijlage 4. Dubbelblinde placebogecontroleerde koemelkprovocatie in het ziekenhuis. Informatie voor ouders en patiënten                                   | 95        |
| Bijlage 5. Dubbelblinde placebogecontroleerde koemelkprovocatie op het consultatiebureau en in de huisartsenpraktijk Informatie voor ouders en patiënten | 98        |
| Bijlage 5A. Voor de arts. Medicatie die moet worden gestaakt voorafgaande aan de provocatie  | 101       |
| Bijlage 6. Open provocatie met koemelk in het ziekenhuis Informatie voor ouders en patiënten   | 102       |
| Bijlage 7A. Open provocatie met koemelk op het consultatiebureau   | 105       |

|            |   |            |
|------------|---|------------|
|            | of in de huisartsenpraktijk. Informatie voor ouders en patiënten  |            |
|            | Bijlage 7B. Open provocatie met koemelk 1 <sup>e</sup> lijn. Op locatie gestart en thuis afgemaakt. Informatie voor ouders en patiënten   | 108        |
|            | Bijlage 8. Dubbelblinde placebogecontroleerde provocatie met koemelk bij borstvoeding in de 1 <sup>e</sup> lijn. Informatie voor ouders en patiënten                                | 112        |
|            | Bijlage 9. Open provocatie met koemelk bij borstvoeding in de 1 <sup>e</sup> lijn. Informatie voor ouders   | 115        |
|            | Bijlage 10A. Aanvraag bereiding testvoeding met provocatiekit voor dubbelblinde placebogecontroleerde provocatie met koemelk 1 <sup>e</sup> , 2 <sup>e</sup> en 3 <sup>e</sup> lijn | 118        |
|            | Bijlage 10B. Aanvraag bereiding halfvolle melk in rijstemelk voor dubbelblinde placebogecontroleerde provocatie met koemelk 2 <sup>e</sup> en 3 <sup>e</sup> lijn                   | 120        |
|            | Bijlage 10C. Aanvraag bereiding testvoeding met provocatiekit voor open provocatie met koemelk 1 <sup>e</sup> , 2 <sup>e</sup> en 3 <sup>e</sup> lijn                               | 122        |
|            | Bijlage 11A. Doseerschema voor dubbelblinde placebogecontroleerde provocatie met koemelk 2 <sup>e</sup> en 3 <sup>e</sup> lijn  | 123        |
|            | Bijlage 11B. Doseerschema voor dubbelblinde placebogecontroleerde provocatie met melk in rijstemelk 2 <sup>e</sup> en 3 <sup>e</sup> lijn   | 125        |
|            | Bijlage 11C. Doseerschema voor open provocatie met koemelk 2 <sup>e</sup> en 3 <sup>e</sup> lijn  | 126        |
|            | Bijlage 11D. Doseerschema voor dubbelblinde placebogecontroleerde provocatie met koemelk 1 <sup>e</sup> lijn  | 128        |
|            | Bijlage 11E. Doseerschema voor open provocatie met koemelk 1 <sup>e</sup> lijn  | 130        |
|            | Bijlage 11F. Doseerschema voor open provocatie met standaard-kunstvoeding beginnend op locatie en thuis afgemaakt 1 <sup>e</sup> lijn   | 132        |
|            | Bijlage 12. Voorbereiding van de koemelkprovocatie 2 <sup>e</sup> en 3 <sup>e</sup> lijn  | 133        |
|            | Bijlage 13. Voorbereiding van de koemelkprovocatie 1e lijn  | 137        |
|            | Bijlage 14A. Symptoomscore en follow-up DBPGVP in de 2 <sup>e</sup> en 3 <sup>e</sup> lijn  | 141        |
|            | Bijlage 14B. Symptoomscore en follow-up DBPGVP in de 1 <sup>e</sup> lijn  | 150        |
|            | Bijlage 15A. Symptoomscore en follow-up OVP in de 2 <sup>e</sup> en 3 <sup>e</sup> lijn   | 156        |
|            | Bijlage 15B. Symptoomscore en follow-up OVP in de 1 <sup>e</sup> lijn   | 163        |
|            | Bijlage 15C. Symptoomscore OVP 1 <sup>e</sup> lijn beginnend op locatie en thuis afgemaakt  | 168        |
|            | Bijlage 16. Symptoomscoreformulier voor thuis (voor 48 uur na de provocatie) 1 <sup>e</sup> 2 <sup>e</sup> en 3 <sup>e</sup> lijn. Informatie voor ouders en patiënten              | 172        |
|            | Bijlage 17A. Thuisintroductieschema bij negatieve provocatie met koemelk 2 <sup>e</sup> en 3 <sup>e</sup> lijn. Informatie voor ouders en patiënten                                 | 173        |
|            | Bijlage 17B. Thuisintroductieschema bij negatieve provocatie met koemelk 1 <sup>e</sup> lijn. Informatie voor ouders en patiënten   | 174        |
|            | Bijlage 18. Verlengde dubbelblinde placebogecontroleerde provocatie met koemelk 2 <sup>e</sup> en 3 <sup>e</sup> lijn. Informatie voor ouders en patiënten                          | 175        |
|            | Bijlage 19. Richtlijnen voor een koemelkvrij dieet bij borstvoeding   | 178        |
| <b>9.</b>  | <b>Bijlage 20 – knelpuntanalyse.</b>  | <b>181</b> |
| <b>10.</b> | <b>Bijlage 21 Overzicht literatuur-zoekresultaten.</b>  | <b>183</b> |
| <b>11.</b> | <b>Addendum.</b>  | <b>186</b> |

## LIJST VAN AFKORTINGEN

|        |   |  |
|--------|---|--|
| KMA    | = | Koemelkallergie  |
| CB     | = | Consultatiebureau  |
| JGZ    | = | Jeugdgezondheidszorg   |
| AJN    | = | Artsen(Vereniging) Jeugdgezondheidszorg Nederland                                |
| NVK    | = | Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde                                    |
| NHG    | = | Nederlands Huisartsen Genootschap  |
| NVD    | = | Nederlandse Vereniging van Diëtisten   |
| DBPGVP | = | Dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie                             |
| OVP    | = | Open voedselprovocatie   |
| eHF    | = | Extensively hydrolysed formula = Intensief gehydrolyseerde kunstvoeding          |
| eHF-W  | = | Intensief gehydrolyseerde kunstvoeding op basis van wei-eiwit                    |
| eHF-C  | = | Intensief gehydrolyseerde kunstvoeding op basis van caseïne                      |
| AA     | = | Amino acid based infant formula = Kunstvoeding op basis van vrije aminozuren     |
| SF     | = | Kunstvoeding op basis van soja   |
| DRACMA | = | Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy                    |
| NICE   | = | National Institute for Health and Clinical Excellence                            |
| NIAID  | = | National Institute of Allergy and Infectious Diseases                            |
| GRADE  | = | Grades of Recommendation Assessment, Development and Evaluation                  |
| SR     | = | Systematische Review   |
| RCT    | = | Randomised controlled trial  |
| IgE    | = | Immunoglobuline E  |
| sIgE   | = | specifiek Immunoglobuline E  |
| SPT    | = | skin prick test (huidpriktest)   |
| FPIES  | = | Food Protein-induced enterocolitis syndrome                                      |
| TIS    | = | Three Item Severity (score ter bepaling van de ernst van constitutioneel eczeem) |
| MD     | = | Mean Difference (Gemiddeld verschil)   |
| BI     | = | Betrouwbaarheidsinterval   |
| RR     | = | Relative Risk (Relatieve Risico)   |

### **Datum van inwerking treding**

De NVK-richtlijn Koemelkallergie bij kinderen is door het NVK bestuur geautoriseerd, op 12 september 2012. Deze richtlijn is bestemd voor zowel de ziekenhuizen (tweede en derde lijn) als voor de consultatiebureaus en huisartsen (eerste lijn).

De onderdelen van deze richtlijn die bestemd zijn voor de eerste lijn zullen integraal worden opgenomen in de nieuwe JGZ richtlijn Voedselallergie. Omdat deze nog niet geautoriseerd is door de richtlijnenadviescommissie van de JGZ, zijn ook de onderdelen van de richtlijn Diagnostiek van koemelkallergie m.b.t. de eerste lijn nog niet van kracht. Het betreft aanbevelingen 3.1, 3.2, 5.4 tm 5.10 en 6.4.

### **Dit heeft de volgende consequenties:**

1. In de eerste lijn worden voornamelijk geen DBPGVPs uitgevoerd, maar alleen OVPs volgens de huidige methode;
2. De DBPGVP's worden voornamelijk alleen in de 2e en 3e lijn uitgevoerd.

Zodra de JGZ de nieuwe JGZ-richtlijn Voedselallergie heeft geautoriseerd, worden ook bovengenoemde onderdelen van de NVK-richtlijn Koemelkallergie bij kinderen die bestemd zijn voor de eerste lijn van kracht. De richtlijndocumenten worden dan aangepast. Dit zal bekend worden gemaakt op de richtlijnenpagina van de NVK en NVK Nieuwsmail.

## 1. OVERZICHT VAN DE AANBEVELINGEN

### **Uitgangsvraag 1**

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

- 1.1 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 ook Tabel 1)
- 1.2. Als de klinische symptomen aan KMA doen denken, wordt vervolgens een op KMA gerichte (voedings)anamnese afgenomen en wordt lichamelijk onderzoek verricht
- 1.3. In de 1<sup>e</sup> lijn wordt onderzoek naar sensibilisatie voor koemelk afgeraden
- 1.4. In de 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> 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

### **Uitgangsvraag 2**

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

- 2.1. 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)
- 2.2. 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
- 2.3. Uitsluitend in de 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> lijn:

Bij een beperkte groep kinderen met een 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

2.4. Uitsluitend in de 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> 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

2.5. 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

2.6. Onder de leeftijd van 1 jaar worden kunstvoedingen op basis van soja (SF) niet geadviseerd voor de vervanging van standaardkunstvoeding 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

### **Uitgangsvraag 3**

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

3.1. Voor de diagnostiek van KMA in de 1<sup>e</sup> lijn wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de DBPGVP. Bij een positieve test is de diagnose KMA gesteld.

3.2. Als de DBPGVP in de 1<sup>e</sup> 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

3.3. Voor de (initiële) diagnostiek van KMA in de 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> lijn wordt zoveel mogelijk gebruik gemaakt van de DBPGVP

3.4. 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

3.5. 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).

#### **Uitgangsvraag 4**

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

##### *Zuigelingen en zogende moeders*

- 4.1. Verwijs zuigelingen naar de diëtist (bij voorkeur iemand met specifieke deskundigheid in voedselallergie) bij vragen of beginnende problemen rond de introductie van bijvoeding\*
- 4.2. 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)*

- 4.3. 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 multipale voedselallergie) en bij vragen over het huidige dieet\*;
  - Bij een hulpvraag van de ouders over het dieet

##### *Diëtistisch onderzoek*

- 4.4. 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 multipale voedselallergie\*

\* Verwijzing naar diëtist is van groot belang

### **Uitgangsvraag 5**

**Waar kunnen open en dubbelblinde placebogecontroleerde provocaties worden uitgevoerd: in het ziekenhuis, thuis, op het consultatiebureau, in de huisartsenpraktijk?**

- 5.1. Voedselprovocaties vinden plaats op medische indicatie
- 5.2. Hoogrisicoprovocaties met koemelk zijn voorbehouden aan ervaren 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> 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
- 5.3. In de 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> 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
- 5.4. Laagrisicoprovocaties met koemelk kunnen zowel in 1<sup>e</sup> als 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> 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
- 5.5. Op de CB's waar DBPGVP's en OVP's op lokatie 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
- 5.6. OVP's ter uitsluiting van KMA in de 1<sup>e</sup> 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
- 5.7. Van alle gangbare hypoallergene kunstvoedingen (eHF en AA) moet gevalideerd kant-en-klaar provociemateriaal (provocatiekits) beschikbaar zijn voor het mogelijk maken van voedselprovocaties op locatie in de 1<sup>e</sup> lijn. Dit kant-en-klare materiaal is ook goed bruikbaar in de 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> lijn.
- 5.8. Het personeel wordt getraind in het toepassen van deze richtlijn
- 5.9. 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 lokatie worden uitgevoerd, antihistaminica en epinefrine auto-injectoren beschikbaar zijn.
- 5.10. Er komt adequate honorering voor het uitvoeren van DBPGVP's op het CB en in de huisartsenpraktijk



### **Uitgangsvraag 6**

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

- 6.1. Voedselprovocatie moet worden voorafgegaan door een periode met koemelkvrij dieet van ten minste 4 weken, resulterend in verdwijnen of sterke afname van de symptomen
- 6.2. Bij constitutioneel eczeem wordt gebruik gemaakt van de TIS-score om voor en na dieetinterventie de afname in ernst van het eczeem te scoren
- 6.3. 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 blinding;
  - De vorm waarin de melk wordt toegediend;
  - Beoordeling van de symptomen en beëindiging van de provocatie;
  - Follow-up
- 6.4. Een positieve DBPGVP wordt op de leeftijd van 9 à 12 maanden (eventueel later) gevolgd door een OVP. Dit kan in de 1<sup>e</sup> lijn plaatsvinden. Bij een ongecompliceerd verloop blijft het kind in de 1<sup>e</sup> lijn. Als de OVP positief is, wordt deze regelmatig herhaald, mede afhankelijk van anamnese en klinisch beeld

### **Uitgangsvraag 7**

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

*Communicatie tussen de hulpverleners en de ouders*

- 7.1. 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<sup>e</sup> lijn: huisarts of jeugdarts in onderling overleg, in de 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> 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

7.2. 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*

7.3. 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 lichamenlijk 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<sup>e</sup> lijn

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

7.5. Na verwijzing naar de 2<sup>e</sup> lijn heeft de kinderarts of andere medisch specialist de coördinatie van de diagnostiek van KMA

7.6. 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

7.7. 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<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> lijn: eventueel de resultaten van allergologisch onderzoek (sIgE en huidpriktests)

7.8. 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 uitgangsvraag 1);
- Het behandelplan met de verstrekte adviezen over het koemelkvrije dieet

## 2. ALGEMENE INLEIDING

### 2.1. Samenstelling werkgroep en klankbordgroep

#### Werkgroep

Dr. A.B. (Aline) Sprikkelman, kinderarts-pulmonoloog, Emma Kinderziekenhuis AMC (voorzitter en projectleider), Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)

Dr. B.J. (Berber) Vlieg-Boerstra, diëtist/postdoctoraal onderzoeker, Emma Kinderziekenhuis AMC (medeprojectleider), Nederlandse Vereniging van Diëtisten (NVD)

Dr. T. (Tom) Hendriks, kinderarts, Catharina Ziekenhuis, Eindhoven, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)

Dr. C.M.F. (Frank) Kneepkens, kinderarts maag-darm-leverziekten, VUmc, Amsterdam, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)

Dr. T. (Ton) Kuijpers, epidemioloog, CBO

Drs. M. (Marleen) Luning, huisarts, Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

Drs. Y. (Yolanda) Meijer, kinderarts-allergoloog, Wilhelmina Kinderziekenhuis UMCU, Utrecht, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)

Drs. A.M. (Helen) Silvius, huisarts, Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)

Dr. E. (Esther) de Vries, kinderarts-infectioloog/immunoloog, Jeroen Bosch Ziekenhuis, 's Hertogenbosch, Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)

Drs. C.L. (Carry) Wensing, arts Maatschappij & Gezondheid, tak Jeugdgezondheidszorg, Artsen Jeugdgezondheidszorg Nederland (AJN)

### 2.2. Aanleiding

Voor de diagnostiek van koemelkallergie (KMA) is tot nu toe in Nederland geen gemeenschappelijke richtlijn ontwikkeld die geschikt is voor zowel de consultatiebureaus (CB's) en huisartsen in de 1<sup>e</sup> lijn als de 2<sup>e</sup> lijn (algemene ziekenhuizen) en de 3<sup>e</sup> lijn (academische ziekenhuizen). Hierdoor is er geen eenduidigheid in de diagnostiek van KMA en verloopt de communicatie tussen de zorgverleners in de verschillende echelons niet optimaal. Dit leidt tot onvoldoende kwaliteit van zorg voor kinderen met een vermoeden van KMA. In 2007 is de Werkgroep Koemelkallergie in het leven geroepen, bestaande uit jeugdartsen en kinderartsen uit de 1<sup>e</sup>, 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> lijn. De werkgroep organiseerde een expertmeeting met huisartsen, jeugdartsen, diëtisten en kinderartsen. Naar aanleiding van deze expertmeeting en knelpuntanalyses onder jeugdartsen en kinderartsen over de diagnostiek van KMA zijn zowel voor de 1<sup>e</sup> als 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> lijnsgezondheidszorg knelpunten geformuleerd (zie bijlage 20) (1). Dit heeft geresulteerd in het rapport "Diagnostiek van koemelkallergie in Nederland: Anders" van november 2008 (2) en een tweede bijeenkomst waarin het rapport werd gepresenteerd. Het doel van het rapport was om de basis te leggen voor een nationaal geïntegreerde richtlijn voor de diagnose KMA en zo het percentage onjuist gediagnosticeerde kinderen te terug te dringen. De dubbelblinde placebo-gecontroleerde voedselprovocatie (DBPGVP) heeft hierbij een prominente plaats.

In 2007 heeft de Gezondheidsraad geadviseerd een eenvoudige dubbelblinde test te ontwikkelen voor de diagnostiek van KMA, die in milde gevallen ook op het CB kan worden toegepast. Een dergelijke test zal leiden tot minder instroom van zuigelingen in de 2<sup>e</sup> lijnsgezondheidszorg en tot minder zuigelingen die ten onrechte als ziek worden aangemeld en aangepaste voeding krijgen (Advies Gezondheidsraad Voedselallergie, 2007) (3).

Uit een door het Wilhelmina Kinderziekenhuis uitgevoerde enquête (niet gepubliceerde data) blijkt dat in 2010 in ca. 40 Nederlandse ziekenhuizen de dubbelblinde provocatietest wordt uitgevoerd voor de diagnostiek van KMA. Het blijkt dat de DBPGVP met koemelk steeds vaker wordt toegepast in plaats van de open provocatie.

In 2011 is in opdracht van de NVK (SKMS) en met financiering van ZonMw een begin gemaakt met het ontwikkelen van de huidige richtlijn. De DBPGVP als gouden standaard voor de diagnostiek van KMA neemt daarbij een belangrijke plaats in. Gezien het recente verschijnen van de mondiale richtlijn voor de diagnostiek en behandeling van koemelkallergie, DRACMA (Diagnostic and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy) van de World Allergy Organisation (WAO) (4), is dit een goed moment voor de introductie van een uniforme en zoveel mogelijk evidencebased werkwijze in Nederland bij de diagnostiek van KMA.

Deze richtlijn maakt voor de 1<sup>e</sup> lijn onderdeel uit van de nieuwe Jeugdgezondheidszorg (JGZ)-richtlijn Voedselallergie (uitvoering VUmc/AMC). Deze JGZ-richtlijn Voedselallergie vervangt de Landelijke Standaard voedselallergie bij zuigelingen (Kneepkens, 5e druk 2005) (5). Voor adviezen over preventie en de introductie van bijvoeding wordt naar de JGZ-richtlijn Voedselallergie verwezen. Verder is de richtlijn in samenwerking met het NHG tot stand gekomen.

Waar in deze richtlijn wordt gesproken van jeugdartsen, wordt het JGZ-team verstaan, bestaande uit jeugdartsen en jeugdverpleegkundigen, verpleegkundig specialisten en doktersassistenten.

### **2.3. Doelstelling**

Het doel van deze richtlijn is om een evidencebased instrument te ontwikkelen voor de diagnostiek van KMA bij kinderen in Nederland, zodat de diagnose zo betrouwbaar en veilig mogelijk kan worden gesteld, met goede afstemming van zorgtaken tussen 1<sup>e</sup>, 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> lijn. De richtlijn is toepasbaar in zowel de 1<sup>e</sup> en 2<sup>e</sup> als 3<sup>e</sup> lijn, dus zowel op het CB en in de huisartsenpraktijk als in het ziekenhuis

### **2.4. Doelgroepen**

De richtlijn is bedoeld voor alle zorgverleners die betrokken zijn bij de diagnostiek van koemelkallergie bij kinderen in de 1<sup>e</sup>, 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> lijn, waaronder jeugdartsen, (jeugd)verpleegkundigen, verpleegkundig specialisten, doktersassistenten, lactatiekundigen, huisartsen, kinderartsen, kinderartsen MDL, kinderartsen-allergoloog, diëtisten, (internist-)allergologen en dermatologen.

### **2.5. Definities**

Koemelkallergie kan immunoglobuline-E (IgE)-gemedieerd en niet-IgE-gemedieerd zijn. Bij beide vormen van voedselallergie kunnen symptomen van de huid, het maag-darmstelsel, de luchtwegen en het hart- en vaatstelsel ontstaan. De klachten van IgE-gemedieerde koemelkallergie treden meestal direct op (binnen 2 uur na inname van koemelkeiwit) en kan pas ontstaan na sensibilisatie. Sensibilisatie is de vorming van specifiek IgE (sIgE) tegen eiwitten in koemelk na het (eerste) contact met koemelk. Dit wordt aangetoond door de aanwezigheid van sIgE in het bloed of van kwaddelvorming bij een huidtest. De aanwezigheid van sensibilisatie betekent niet dat inname van het allergeen per definitie leidt tot een allergische reactie (4,6).

Bij niet-IgE-gemedieerde koemelkallergie treden de klachten meestal vertraagd op (tussen 2 en 48 uur na inname). Hierbij is geen sensibilisatie (sIgE tegen koemelkeiwit) aantoonbaar. De vorm met gastro-intestinale klachten op basis van eosinofilie (eosinofiele gastro-enteritis en enterocolitis) is zeldzaam: de diagnose wordt gesteld door middel van biopsieën uit het maag-darmkanaal (4,6).

## 2.6. Prevalentie

Het vermoeden van voedselallergie (of van voedselovergevoeligheid) komt veel vaker voor dan aangetoonde voedselallergie. Er worden vaak diëten toegepast zonder dat goed beoordeeld is of de klachten wel aan allergie te wijten zijn (4). Voedselallergie bij zuigelingen berust vrijwel altijd op koemelkallergie, die als regel al in de eerste levensmaanden tot uiting komt. De vermeende prevalentie van koemelkallergie ligt veel hoger (tot 17,5%) dan de daadwerkelijk aangetoonde prevalentie (ca. 2,4%) (4,7-9). Het prevalentiecijfer is afhankelijk van de wijze waarop de diagnose is gesteld. De prevalentie neemt in de peuterjaren sterk af (10,11).

## 2.7. Knelpuntanalyse

Knelpunten zijn geformuleerd naar aanleiding van de knelpuntanalyses die zijn uitgevoerd in 2007, 2009 en 2010 in het kader van:

- De expertmeeting in 2007 met een representatieve steekproef van 34 CB-medewerkers uit het hele land, 33 kinderartsen werkzaam in algemene ziekenhuizen en 2 kinderartsen werkzaam in academische ziekenhuizen;
- Een in 2009 onder jeugdartsen uitgevoerd onderzoek naar de toepassing van de Landelijke Standaard van voedselallergie bij zuigelingen (1);
- Een door het Wilhelmina Kinderziekenhuis UMCU uitgevoerde enquête (niet gepubliceerd, 2010);
- Een knelpuntanalyse (2011) ten behoeve van de ontwikkeling van de richtlijn Voedselallergie voor de Jeugdgezondheidszorg (uit te brengen eind 2012). (bijlage 20).

## 2.8. Uitgangsvragen

### *Diagnostiek*

1. Bij welke symptomen, aanwijzingen uit de (voedings)anamnese en lichamelijk onderzoek moet worden gedacht aan of overgegaan tot diagnostiek van KMA?
2. Welke kunstvoeding (op basis van wei-eiwit, caseïne, aminozuren of soja) is het meest geschikt in de diagnostische fase?
3. Wat zijn de gewenste en ongewenste effecten van de open en de dubbelblinde placebogecontroleerde provocatietest bij de diagnostiek van koemelkallergie?

### *Organisatie van zorg / verwijzing / samenwerking*

4. Wanneer is verwijzing naar de diëtist wenselijk of vereist bij de diagnostiek van koemelkallergie?
5. Waar kunnen open en dubbelblinde placebogecontroleerde provocaties worden uitgevoerd: in het ziekenhuis, thuis, op het consultatiebureau, in de huisartsenpraktijk?

6. Hoe kunnen open en dubbelblinde placebogecontroleerde provocaties worden uitgevoerd: in het ziekenhuis, thuis, op het consultatiebureau en/of in de huisartsenpraktijk?
7. Hoe moet de communicatie tussen de ouders, behandelaars onderling (huisarts, jeugdarts, kinderarts en diëtist) verlopen om het diagnostische traject goed te doorlopen?

### **2.9. Werkwijze van de werkgroep**

Voor het ontwikkelen van deze richtlijn is in 2010 een multidisciplinaire werkgroep samengesteld, bestaande uit vertegenwoordigers van de bij de diagnostiek, behandeling en begeleiding van patiënten met KMA betrokken medische en paramedische disciplines en een adviseur van het CBO (zie: 'Samenstelling van de werkgroep').

Bij het samenstellen van de werkgroep is gestreefd naar evenredige vertegenwoordiging van de verschillende betrokken verenigingen en instanties, alsmede naar spreiding wat betreft (academische) achtergrond. Zowel jeugdgezondheidszorg als kindergeneeskunde, huisartsgeneeskunde en diëtetiek waren vertegenwoordigd in de werkgroep.

De werkgroep werkte gedurende 19 maanden, vanaf 1 februari 2011 tot 4 juni 2012 in 11 vergaderingen aan de totstandkoming van de conceptrichtlijn. De voorzitter en de projectleiders zorgden gezamenlijk voor de coördinatie van de werkzaamheden, ondersteund door de adviseur van het CBO.

De adviseur van het CBO zocht op systematische wijze literatuur, die vervolgens samen met een van de werkgroepleden is beoordeeld en geselecteerd. Berber Vlieg-Boerstra heeft vervolgens in overleg met de andere werkgroepleden de teksten geschreven. De werkgroepen beoordeelden de geschreven wetenschappelijke onderbouwingen, overige overwegingen en aanbevelingen. De teksten werden tijdens plenaire vergaderingen besproken en na verwerking van de commentaren geaccordeerd.

De conceptrichtlijn werd in september 2011 aan de verenigingen gestuurd voor commentaar. Na verwerking van het commentaar en na de proefimplementatie is de richtlijn op 4 juni 2012 door de voltallige werkgroep vastgesteld en nadien ter autorisatie naar de relevante beroepsverenigingen gestuurd.

### **2.10. Patiëntenperspectief**

Voor de commentaarronde zijn de Patiëntenverenigingen Stichting Voedselallergie en het Nederlands Anafylaxis Netwerk benaderd voor commentaar. Deze commentaren zijn verwerkt in de uiteindelijke versie. Verder is voorlichtingsmateriaal ontwikkeld voor de diagnostiek van koemelkallergie (bijlagen 4, 5, 6, 7A, 7B, 8, 9).

### **2.11. Wetenschappelijke onderbouwing**

#### *Literatuur zoekstrategie*

In eerste instantie is uitgegaan van drie recent verschenen richtlijnen op basis van systematische reviews (SR).

1. In april 2010 is de Diagnosis and Rationale for Action against Cow's Milk Allergy (DRACMA) (4) van de WAO verschenen. Dit is een internationale richtlijn van goede kwaliteit op basis van een uitvoerige SR tot september 2008, over diagnostiek en behandeling van koemelkallergie. De DRACMA-aanbevelingen kunnen worden aangepast aan de per land verschillende omstandigheden, afhankelijk van het ge-

zondheidszorgsysteem. In de DRACMA is bij een aantal, maar niet alle uitgangsvragen gebruik gemaakt van de GRADE-methodiek voor het beoordelen van de literatuur op wetenschappelijk bewijs en het doen van aanbevelingen (zie Gradering van de evidence, figuren 1a en 1b). Voor de beantwoording van uitgangsvraag 2 van deze richtlijn heeft de werkgroep zich gebaseerd op de DRACMA, omdat deze vraag in de DRACMA met de GRADE-methodiek is behandeld.

2. In december 2010 publiceerde het National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) (12) in de VS een richtlijn over de diagnostiek en behandeling van voedselallergie. De richtlijn richt zich op alle behandelaars die te maken krijgen met voedselallergie. Voor deze richtlijn werd een uitvoerige SR tot september 2009 van goede kwaliteit uitgevoerd (7). De NIAID heeft bij alle uitgangsvragen voor het beoordelen van de literatuur op bewijs en het doen van aanbevelingen gebruik gemaakt van de GRADE-methodiek. Een beknopte versie van dit rapport werd gepubliceerd in JAMA (8). Voor de beantwoording van uitgangsvraag 3 van deze richtlijn heeft de werkgroep zich gebaseerd op de NIAID, omdat deze uitgangsvraag in de NIAID met de GRADE-methodiek is behandeld.
3. In 2011 is de NICE-richtlijn (van het Britse National Institute for Health and Clinical Excellence) over de diagnostiek en behandeling van voedselallergie bij kinderen in de 1<sup>e</sup> lijn (9) tot stand gekomen. Voor deze richtlijn is eveneens een uitvoerige SR van goede kwaliteit uitgevoerd tot en met 2010. In de NICE-richtlijn is zoveel mogelijk gebruik gemaakt van de GRADE-methodiek voor het beoordelen van de literatuur op bewijs. Waar dit niet mogelijk was, zoals voor klinische vraagstellingen (uitgangsvraag 1), zijn de afzonderlijke studies beoordeeld met de principes van GRADE, zoals beperkingen in de onderzoeksopzet, inconsistentie, indirectheid, imprecisie, publicatiebias en overige overwegingen. Voor de beantwoording van uitgangsvraag 1 met betrekking tot klinische symptomen, (voedings)anamnese en lichamelijk onderzoek heeft de werkgroep zich gebaseerd op de NICE-richtlijn, omdat deze uitgangsvraag in de NICE-richtlijn m.b.v. de GRADE-methodiek is behandeld.

#### *Literatuur-update*

Als update van de DRACMA is een systematisch literatuuronderzoek gedaan in Medline en de Cochrane Library van juli 2008 tot maart 2011. Hierbij zijn de zoektermen van de zoekstrategie van de DRACMA gebruikt (zie bijlage 21). Er is gezocht naar SR's, randomised controlled trials (RCT's) en observationele studies. De zoekactie leverde 220 abstracts op. Na onafhankelijke screening op de relevantie van de inhoud door 2 projectgroepmedewerkers zijn in totaal 5 artikelen geselecteerd en beoordeeld die informatie toevoegden aan de DRACMA: 1 SR, 1 RCT, 3 observationele studies of klinische trials. Hiervan hadden 2 artikelen betrekking op uitgangsvraag 1, 2 artikelen op uitgangsvraag 2, en 1 artikel op uitgangsvraag 3. De SR had betrekking op uitgangsvragen 2 en 3. Ook zijn nog 2 observationele studies en 2 studies over receptuurvalidatie van Nederlandse auteurs toegevoegd. Deze laatste vier artikelen hadden alle betrekking op uitgangsvraag 3. Waar mogelijk, is aansluiting gezocht met de Standaard Voedselovergevoeligheid van het Nederlands Huisartsen Genootschap (voor de Standaard en de onderliggende zoekstrategie, zie [www.nhg.org](http://www.nhg.org)) (10) en bij het consensusstandpunt van de Sectie Kinderallergologie

over de diagnostiek naar voedselallergie in de tweede lijn (11), omdat het hier gaat om Nederlandse standpunten. Dit is beschreven onder “overige overwegingen”.

Per uitgangsvraag worden kort de resultaten uit de SR's samengevat, aangevuld met een samenvatting van de artikelen gevonden met de literatuurupdate. Hieruit worden conclusies geformuleerd. Op basis van deze conclusies en overige overwegingen zijn de aanbevelingen geformuleerd.

#### *Gradering van de kwaliteit van het bewijs*

De kwaliteit van het bewijs werd beoordeeld met behulp van GRADE (13). GRADE is een methode die per uitkomstmaat de kwaliteit van het bewijs beoordeeld op basis van vertrouwen in de schatting van het effect (figuur 1a en 1b).

*Figuur 1a Indeling van de kwaliteit van het bewijs volgens GRADE*

|                  |   |
|------------------|---|
| <b>hoog</b>      | er is veel vertrouwen dat het werkelijke effect dicht in de buurt ligt van de schatting van het effect  |
| <b>matig</b>     | er is matig vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijk effect ligt waarschijnlijk dicht bij de schatting van het effect, maar er is een mogelijkheid dat het hier substantieel van afwijkt. |
| <b>laag</b>      | er is beperkt vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijke effect kan substantieel verschillend zijn van de schatting van het effect.  |
| <b>zeer laag</b> | er is weinig vertrouwen in de schatting van het effect: het werkelijke effect wijkt waarschijnlijk substantieel af van de schatting van het effect  |

*Figuur 1b De kwaliteit van het bewijs wordt bepaald op basis van de volgende criteria*

|                    |   |   |
|--------------------|---|---|
| <b>Type bewijs</b> | RCT start in de categorie ‘hoog’.<br>Observationele studie start in de categorie ‘laag’.<br>Alle overige studietypen starten in de categorie ‘zeer laag’. |   |
| <b>Downgraden</b>  | Risk of Bias (RoB)  | – 1 Serieus<br>– 2 Zeer serieus               |
|                    | Inconsistentie  | – 1 Serieus<br>– 2 Zeer serieus               |
|                    | Indirectheid  | – 1 Serieus<br>– 2 Zeer serieus               |
|                    | Imprecisie  | – 1 Serieus<br>– 2 Zeer serieus               |
|                    | Publicatie bias   | – 1 Waarschijnlijk<br>– 2 Zeer waarschijnlijk |
| <b>Upgraden</b>    | Groot effect  | + 1 Groot<br>+ 2 Zeer groot                   |
|                    | Dosis response relatie  | + 1 Bewijs voor gradiënt                      |



|                             |     |   |
|-----------------------------|-----|---|
| Alle plausibele confounding | + 1 | zou een effect kunnen reduceren                                   |
|                             | + 1 | zouden een tegengesteld effect resultaten geen effect laten zien. |

## 2.12. Implementatie en indicatorontwikkeling

In de verschillende fasen van de ontwikkeling van het concept van de richtlijn is zoveel mogelijk rekening gehouden met de implementatie van de richtlijn en de daadwerkelijke uitvoerbaarheid van de aanbevelingen. De richtlijn wordt verspreid onder alle relevante beroepsgroepen. Ook wordt een samenvatting van de richtlijn ter publicatie aangeboden aan het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde en zal er in verschillende specifieke vak-tijdschriften aandacht worden besteed aan de richtlijn. Daarnaast wordt de integrale tekst van de richtlijn op de websites van het NVK, kwaliteitskoepel van medisch specialisten en overige betrokken beroepsverenigingen geplaatst.

Om de implementatie en evaluatie van deze richtlijn mogelijk te maken zijn aanpassingen van de randvoorwaarden op de CB's noodzakelijk. Om de implementatie te stimuleren en daadwerkelijk te realiseren, heeft de werkgroep voor de 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> lijn indicatoren ontwikkeld. Verder zal samen met de werkgroep JGZ richtlijn Voedselallergie een implementatieplan worden opgesteld en worden zo mogelijk indicatoren voor de 1<sup>e</sup> lijn worden ontwikkeld aan de hand waarvan de implementatie kan worden gemeten, mits hiervoor financiering gevonden kan worden. Indicatoren geven in het algemeen de zorgverleners de mogelijkheid te evalueren of zij de gewenste zorg leveren. Zij kunnen daarmee ook onderwerpen voor verbeteringen van de zorgverlening identificeren.

Voor de vergoeding van hypoallergene kunstvoedingen is helaas geen formele diagnose door provocatie (meer) vereist. Voor een 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 adequate diagnostiek (bij voorkeur DBPGVP) (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.

## 2.13. Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar wetenschappelijk onderbouwde en breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van 'gemiddelde patiënten', kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, moet dit echter beargumenteerd, gedocumenteerd en in overleg met de patiënt worden gedaan.

## 2.14. Herziening van richtlijn

Uiterlijk in 2016 wordt door Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) als eerste eindverantwoordelijke en de Artsen Jeugdgezondheidszorg Nederland (AJN) na raadpleging van of op advies van aan de richtlijn participerende verenigingen, bepaald of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om (delen van) de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn wordt eerder gereviseerd indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten.

## 2.15. Onafhankelijkheid werkgroepleden

De werkgroepleden hebben onafhankelijk gehandeld en waren gemandateerd door hun vereniging. Een overzicht van de belangenverklaringen van werkgroepleden over mogelijke financiële belangenverstrengeling zijn opvraagbaar bij de NVK..

### Referenties

1. De Pree B, van den Heuvel H, Niesten M. Is het koemelkallergie of niet. JGZ 2009;41:106-110.
2. Rapport Diagnostiek van koemelkallergie in Nederland: Anders (2008)
3. Gezondheidsraad. Rapport Voedselovergevoeligheid (2007)
4. 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 cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21 suppl:1-125.
5. Kneepkens CMF, van Drongelen KI, Aarsen CJE. Landelijke Standaard Voedselallergie bij zuigelingen. 5<sup>e</sup> druk. Den Haag: Voedingscentrum, 2005.
6. Gerth van Wijk R, Van Cauwenberge PB, Johansson SGO. Herziene terminologie voor allergie en verwante aandoeningen. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;34:2289-93.
7. 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](http://www.rand.org)
8. Chafen JJ, Newberry SJ, Riedl MA, Bravata DM, Maglione M, Suttorp MJ. Diagnosing and managing common food allergies: a systematic review. *JAMA* 2010;303:1848-56.
9. 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](http://www.nice.org.uk/guidance/CG116)
10. 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.
11. Meijer Y, Brand PLP, Duijvesteijn Y, Vlieg-Boerstra BJ. Diagnostiek naar voedselallergie in de 2<sup>e</sup> lijn. Consensus sectie kinderallergologie. *Ned. Tijdschr Kindergeneesk* 2010;78:237-243.
12. Boyce JA, Assa'ad 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.
13. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE et al; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ* 2008;336:1106-10.

### 3. UITGANGSVRAGEN

#### **Uitgangsvraag 1**

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

#### **Samenvatting van de 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 door-gemaakte 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 studiebevolking zijn deze resultaten niet generaliseerbaar naar algemene ziekenhuizen en de 1<sup>e</sup> 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  $\beta$ -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  $\beta$ -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.

## Conclusie

|                          |  |
|--------------------------|--|
| 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. |
| <b>Laag</b>              | NICE guidelines, 2011.   |

## Overige 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 aspecifieke 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<sup>e</sup> lijn en patiënten die moeten worden verwezen naar de 2<sup>e</sup>/3<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> lijn wordt afgeraden, en slechts op indicatie in de 2<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> 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  $\geq 6$ ), verhoogt verder de kans op sensibilisatie voor andere sterk allergene producten (3,12);
- Bij een positieve koemelkprovocatie kan in de 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> 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 uitgangsvraag 5), 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).

## Aanbevelingen

- 1.1 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 ook Tabel 1)
- 1.2. Als de klinische symptomen aan KMA doen denken, wordt vervolgens een op KMA gerichte (voedings)anamnese afgenomen en wordt lichamelijk onderzoek verricht
- 1.3. In de 1<sup>e</sup> lijn wordt onderzoek naar sensibilisatie voor koemelk afgeraden
- 1.4. In de 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> 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

## Uitwerking van de aanbevelingen van uitgangsvraag 1

### **Klinische verschijnselen**

Patiënten met koemelkallergie kunnen zich presenteren met een breed scala aan klachten, vaak van meerdere orgaansystemen (10). Geen enkel symptoom is specifiek voor de diagnose van KMA.

Overweeg de mogelijkheid van koemelkallergie bij patiënten die een of meer van de symptomen hebben uit tabel 1. In deze tabel zijn de meest voorkomende symptomen van KMA weergegeven.

Meestal zijn het maag-darmkanaal, de huid of de luchtwegen betrokken (2). Opzichzelfstaande luchtwegklachten hebben zelden een relatie met KMA.

Omdat geen enkel symptoom specifiek is voor KMA, moet differentiaaldiagnostisch eerst worden gedacht aan andere oorzaken voor de klachten, zoals voedingsfouten, virale infecties e.d. (9,10).

### **Belangrijkste symptomen die kunnen wijzen op KMA:**

**Directe** symptomen van de huid (rode uitslag, jeuk, zwelling, urticaria), maag en darmen (spugen, diarree) en luchtwegen (benauwdheid, piepen, rinitis) in relatie tot de inname van koemelk en zonder andere verklaring.

**Vertraagde** symptomen, bestaande uit toename van matig tot ernstig constitutioneel eczeem (TIS-score  $\geq 3$ ), bloederige ontlasting, voedselweigering en afbuigende groei.

Tabel 1b. Uitgebreid overzicht van symptomen die kunnen wijzen op KMA, afgeleid van NICE (1)

| Directe symptomen                                | Vertraagde symptomen                 | Meest voorkomende niet-allergische oorzaken  |
|--|--------------------------------------|--|
| <b>Huid</b>                                      |                                      |  |
| Jeuk   | Jeuk                                 |  |
| Erytheem   | Erytheem                             | Infectie   |
| Acute urticaria: lokaal of generaliseerd         |                                      | Infectie (meestal viraal), idiopathisch, contacturticaria, specifieke oorzaken zoals koude, warmte, zon en druk  |
| Acuut angio-oedeem (lippen, gelaat, rondom ogen) | Toename van constitutioneel eczeem   | (Vluchtig) exantheem, seborrhoïsch eczeem, irritantia, temperatuurwisselingen, luchtvochtigheid, bacteriële infecties ( <i>Staphylococcus aureus</i> ) |
|  | Rash, flushing                       | Vluchtige periorale roodheid tijdens of na het eten  |
| <b>Gastro-intestinaal</b>                        |                                      |  |
| Angio-oedeem van lippen, tong en gehemelte       |                                      |  |
| Jeuk in de mond                                  |                                      |  |
| Krampende buikpijn                               | Buikpijn<br>Kolieken bij zuigelingen | Ouder-kindinteractie, refluxziekte, obstipatie, verkeerde drinktechniek, infectie, invaginatie,  |

|  |  |   |
|--|--|---|
|  |  | verzorgingsfouten: te weinig voeding  |
| Misselijkheid, spugen  | Misselijkheid, spugen  | Voedingsfouten (te veel of te snel voeden, verkeerde voedingssamenstelling), regurgitatie, refluxziekte, invaginatie, pylorushypertrofie, pylorusstenose, infecties (o.m. urineweginfecties), aversie |
| Diarree  | Frequente stoelgang van afwijkende consistentie  | Gastro-enteritis en andere infecties, coeliakie, giardiasis, cystische fibrose, voedingsfouten  |
|  | Bloed en/of slijm bij de ontlasting  | Gastro-enteritis, invaginatie, divertikel   |
|  | Obstipatie   | Functioneel, ziekte van Hirschsprung, voedingsfouten  |
| <b>Bovenste en onderste luchtwegen (vaak in combinatie met huid- of gastro-intestinale symptomen)</b>  |  |   |
| Bovensteluchtwegklachten: Jeuk aan de neus, niezen, loopneus, verstopte neus (met of zonder conjunctivitis)  |  | Virale infecties  |
| Inspiratoire stridor (bij larynxoedeem)  |  | Virale of bacteriële infectie, aspiratie corpus alienum   |
| Lagereluchtwegklachten: hoesten, dyspneu, piepen, benauwdheid  |  | Virale of bacteriële infecties, <i>viral induced wheeze</i> , aspiratie corpus alienum  |
| <b>Cardiovasculair</b>   |  |   |
| Symptomen van anafylaxie: tachycardie, slap worden, hypotensie, acute gedragsverandering, verminderd bewustzijn en andere generaliseerde symptomen |  | Bacteriële en virale infecties (sepsis, meningitis), insectenallergie, infectie, vergiftiging, epilepsie, hypoglykemie, metabole aandoening, geneesmiddelovergevoeligheid (zeldzaam)                  |
| <b>Overigen</b>  |  |   |
| Voedselweigering   | Voedselweigering   | Infectie, overvoeding, psychosociale factoren   |
|  | Bleekheid en moeheid   |   |
|  | Afbuigende groei in combinatie met gastro-intestinale symptomen (met of zonder ernstig constitutioneel eczeem) | Opzoeken van de groeicurve, voedingsfouten, malabsorptie, coeliakie, giardiasis, cystische fibrose  |
|  | Huilen, onrust   | Verkeerde drinktechniek, verzorgingsfouten: te weinig voeding, te veel prikkels. Verstoord slaap-waakritme  |



### **Anafylaxie (13)**

Er is sprake van anafylaxie als aan één van de volgende criteria is voldaan:

1. Acute reacties (binnen enkele minuten tot een paar uur) van huid of slijmvliezen, zoals gegeneraliseerde urticaria, jeuk, flushing, gezwollen lippen, tong of huig  
EN ten minste 1 van de volgende verschijnselen:
  - luchtwegklachten, zoals benauwdheid, piepen, stridor, hypoxie
  - cardiovasculaire reacties, zoals hypotensie en collaps;
2. Twee of meer van de volgende symptomen binnen enkele minuten tot een paar uur na inname van een voedingsmiddel waar de patiënt waarschijnlijk allergisch op reageert:
  - reacties van huid of slijmvliezen, zoals gegeneraliseerde urticaria, jeuk, flushing, zwelling
  - luchtwegklachten, zoals benauwdheid, piepen, stridor, hypoxie
  - cardiovasculaire reacties, zoals hypotensie en collaps
  - aanhoudende gastro-intestinale symptomen, zoals krampende buikpijn en spugen;
3. Hypotensie binnen enkele minuten tot een paar uur na inname van een voor de patiënt bekend allergeen voedingsmiddel.

#### Denk vooral aan KMA bij (1-3,10,13):

- Persisterende klachten waarbij twee of meer orgaansystemen zijn betrokken;
- Duidelijk atopische symptomatologie (uitgebreid constitutioneel eczeem, hooikoorts, astma, vooral bij jonge kinderen en bij een anamnese van directe reacties op andere voedingsmiddelen);
- Zuigelingen en jonge kinderen met matig tot ernstig constitutioneel eczeem, direct reagerend op koemelk met urticaria, erytheem, jeuk of andere acute klachten;
- Symptomen die direct na het gebruik van koemelk ontstaan;
- Reproduceerbare symptomen die bij herhaling optreden na inname van koemelk;
- Het ontstaan van allergische symptomen bij de overgang van borstvoeding naar kunstvoeding (expert opinion);
- Het voortbestaan van de klachten ondanks adequate maatregelen, terwijl er geen andere verklaring voor de klachten is (expert opinion).

#### Overweeg ook de mogelijkheid van KMA bij patiënten (1,2,9,12-15):

- Met persisterend matig (Three Item Severity Score = TIS-score 3-5) tot ernstig (TIS-score  $\geq 6$ ) constitutioneel eczeem, niet adequaat onder controle te krijgen m.b.v. lokale corticosteroïden van klasse 2 of 3 (d.w.z. terugkerend zonder andere uitlokkende factoren ondanks adequate behandeling gedurende een paar weken en goede therapietrouw);
- Met persisterende refluxziekte die niet adequaat reageert op adequate behandeling, d.w.z. verdikken van de voeding of zuurremmende medicatie, afhankelijk van het klachtenpatroon op medicamenteuze behandeling;
- Met persisterende chronische gastro-intestinale symptomen, inclusief obstipatie.

#### Er is geen sterk vermoeden van KMA bij (16,17):

- Excessief huilen en prikkelbaar gedrag (gebrek aan goede gerandomiseerde studies). Omdat KMA bij excessief huilen kan voorkomen, moet bij een excessief huilende baby KMA worden overwogen als een van de mogelijke oorzaken.

#### Er is geen vermoeden van KMA bij:

- Milde vormen van constitutioneel eczeem (TIS-score 3-5), die goed reageren op topicale corticosteroiden. Dit is niet geassocieerd met KMA;
- Andere dan in Tabel 1 genoemde symptomen.

#### Bij de volgende symptomen na inname van koemelk worden verwezen naar de 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> lijn:

- Ademhalingsproblemen, zoals astmatische klachten, stridor bij inademen en zwelling in de keel;
- Wegraken, shock;
- Angio-oedeem, gegeneraliseerde urticaria;
- Ernstige gastro-intestinale klachten;
- Ernstig (TIS-score  $\geq 6$ ) constitutioneel eczeem, niet adequaat onder controle te krijgen m.b.v. lokale corticosteroiden van klasse 2 of 3 (d.w.z. terugkerend zonder andere uitlokkende factoren ondanks adequate behandeling gedurende een paar weken en goede therapietrouw);
- Uitsluitend late reacties na herhaalde inname, of onduidelijke reacties;
- Achterblijvende groei zonder andere duidelijke oorzaak;
- En voor de initiële diagnostiek van KMA op het CB bij kinderen ouder dan 1 jaar.

#### **Koemelkallergie en refluxziekte (18-20)**

Kinderen met refluxziekte kunnen in de 1<sup>e</sup> lijn worden gediagnostiseerd.

Er zijn meerdere studies verricht naar de mogelijke relatie tussen voedselallergie en refluxziekte. Bij zuigelingen met refluxziekte in de 2<sup>e</sup> lijn (gekenmerkt door meer dan 10% zure reflux bij 24 uurs-pH-meting en (of) endoscopisch aangetoonde refluxoesofagitis) die niet reageerden op refluxtherapie (voedingsverdikking, prokinetica, zuurremming) werd in deze studies hypoallergene kunstvoeding geïntroduceerd. Bij een aanzienlijk percentage (variërend tussen 40 en 60%) kon door eliminatie en (meestal open) belasting aannemelijk worden gemaakt dat de refluxsymptomen waren veroorzaakt door koemelkallergie. Bij refluxziekte kan KMA een rol spelen (consensus), maar de prevalentie is onbekend.

#### **Eosinofiele oesofagitis, gastro-enteritis en colitis (21-25)**

Bij kinderen van alle leeftijden zijn maag-darmaandoeningen beschreven die worden gekenmerkt door de aanwezigheid van toegenomen hoeveelheden eosinofiele granulocyten in het maag-darmkanaal. Naast de allergische colitis bij jonge zuigelingen, meestal gekenmerkt door (mild) bloedverlies zonder verdere ziekteverschijnselen, die duidelijk gerelateerd is aan de inname van koemelkeiwit, komen op alle leeftijden meer specifieke allergische beelden voor waarvan de relatie met voedsel (inclusief koemelk) vaak minder duidelijk is. Bij een deel van de patiënten is hypoallergene kunstvoeding (in casu AA) effectief, hoewel in sommige gevallen geen (specifieke) voedselallergie kan worden aangetoond. Een uitzondering vormt eosinofiele oesofagitis, waarbij monomere voeding vaak effectief is. Deze is echter zeldzaam bij zuigelingen en lijkt meestal te zijn gerelateerd aan meerdere (voedsel)allergenen; koemelkallergie lijkt zelden de (enige) oorzaak te zijn. Allergische colitis bij zuigelingen is niet zeldzaam (consensus), maar prevalentiecijfers ontbreken; de overige eosinofiele gastro-intestinale syndromen zijn echter erg zeldzaam. Kinderen met eosinofiele oesofagitis en gastro-enteritis worden gediagnostiseerd en behandeld in de 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> lijn. Allergische colitis wordt gediagnostiseerd en behandeld in de 2<sup>e</sup> lijn. KMA kan bij deze ziektebeelden een rol spelen.

## **FPIES (26)**

*Food-protein induced enterocolitis syndrome* is een ernstige vorm van enteropathie bij zuigelingen, gepaard gaande met chronische diarree, spugen en groeivertraging. Het dunne darmslijmvlies vertoont infiltratie van ontstekingscellen en vlokatrofie, maar eosinofilie staat minder op de voorgrond dan bij eosinofiele enterocolitis. De belangrijkste veroorzakers van FPIES zijn koemelk- en soja-eiwit. Het serum-IgE is meestal laag en er is geen allergeenspecifiek IgE aantoonbaar. Voedseleliminatie leidt tot herstel. FPIES is een zeldzame aandoening, waarvan de diagnostiek en behandeling thuishoort in de gespecialiseerde 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> lijn.

## **Obstipatie (15,27)**

Hoewel al langer bekend was dat koemelkallergie incidenteel niet alleen diarree kon veroorzaken, maar ook obstipatie, werd in 1995 voor het eerst beschreven dat kinderen met therapieresistente obstipatie soms goed reageerden op koemelkeliminatie. Er zijn echter weinig goede studies, zodat het nog steeds onduidelijk is in hoe hecht de relatie tussen beide aandoeningen is. Recent is een langetermijnstudie verschenen, waaruit blijkt dat de relatie met voedsel lijkt niet te zijn voorbehouden aan koemelk (27). Het is echter niet duidelijk wat de incidentie van koemelkgeïnduceerde obstipatie is. De rol van KMA bij obstipatie is dus nog onduidelijk.

### **(Voedings)anamnese (1):**

Als de klinische symptomen de mogelijkheid van KMA niet uitsluiten, wordt vervolgens een op KMA gerichte (voedings- en dieet)anamnese afgenomen

In de (voedings)anamnese worden de volgende factoren nagevraagd als de klinische symptomen wijzen op de mogelijkheid van KMA:

- Factoren gerelateerd aan de inname van koemelk:
  - De hoeveelheid ingenomen koemelk en bij samengestelde producten de exacte aard van het ingenomen voedingsmiddel). Vraag zo nodig ondersteuning van een diëtist met aandachtsgebied voedselovergevoeligheid- zie uitgangsvraag 4
  - Leeftijd bij aanvang van de symptomen
  - Het tijdsinterval tussen inname en optreden van symptomen (direct of vertraagd).
  - Ernst van de reactie
  - Duur van de symptomen
  - Plaats waar de reactie optrad (school, thuis enz.)
  - Reproduceerbaarheid van de symptomen: bij kinderen die soms wel en soms niet op koemelk reageren, kan KMA uitgesloten worden geacht (9)
  - Invloed van religie en culturele factoren (b.v. vegetarisch, natuurvoeding) op het voedingspatroon.
  - Dieetverleden. De duur en het effect van eliminaties tijdens borst- of kunstvoeding en welk type voeding ter vervanging van koemelk is gebruikt, zoals eHF of soja-voeding. Vraag na of het dieet consequent is gevolgd.
  - Gebruik van medicatie voor deze symptomen
  - Vraag zo nodig ondersteuning van een diëtist met aandachtsgebied voedselovergevoeligheid bij onduidelijkheid over de aard van allergieën en bij onduidelijkheid over de volwaardigheid en evenwichtigheid van de voeding (Zie ook uitgangsvraag 4);

- Andere atopische symptomen bij het kind: constitutioneel eczeem, allergische Rinoconjunctivitis, allergisch astma;
- Gezinsanamnese betreffende atopie: voedselallergie, constitutioneel eczeem, allergische rinoconjunctivitis en allergisch astma bij ouders en broers en zussen.

### **Lichamelijk onderzoek**

Op basis van de klinische symptomen en de op KMA gerichte anamnese wordt vervolgens lichamelijk onderzoek verricht. Bij het lichamelijk onderzoek wordt vooral gelet op:

- Objectivering van de symptomen
- Symptomen die wijzen op aandoeningen behorende bij het atopisch syndroom (constitutioneel eczeem, astma en allergische rinitis).
- Groeivertraging aan de hand van het groeidiagram
- Tekenen van ondervoeding

### **Referenties**

1. 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](http://www.nice.org.uk/guidance/CG116).
2. 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 cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21 suppl:1-125.
3. Boyce JA, Assa'ad 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.
4. 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.
5. El-Hodhod MA, Younis NT, Zaitoun YA, Daoud SD. Cow's milk allergy related pediatric constipation: Appropriate time of milk tolerance. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21:e407-12.
6. 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.
7. 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.
8. 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; 303:1848-56.
9. 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.
10. Meijer Y, Brand PLP, Duijvesteijn Y, Vlieg-Boerstra BJ. Diagnostiek naar voedselallergie in de 2<sup>e</sup> lijn. Consensus sectie kinderallergologie. *Ned Tijdsch Geneesk* (geaccepteerd).

11. Bruin-Weller MS de, Knulst AC, Meijer Y, CAFM Bruijnzeel-koomen, SGM Pasmans. Evaluation of the child with atopic dermatitis, *Clin Exp Allergy* 2012;42:352-62.
12. 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 general practice: an easy and fast method. *Dermatol Res Pract* 2009;2009:357046.
13. 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 Allergy and Clinical Immunology. *Allergy* 2007;62:857-71.
14. Salvatore S, Vandenplas Y. Gastroesophageal reflux and cow milk allergy: is there a link? *Pediatrics* 2002;110:972-84.
15. 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.
16. Lucassen P. Colic in infants. *Clin Evid (online)* 2010;02:309.
17. Multidisciplinaire richtlijn Excessief huilen bij zuigelingen (in ontwikkeling). [www.ncj.nl](http://www.ncj.nl)
18. 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.
19. Kamer B, Chilarski A, Lange A, Piaseczna-Piotrowska A. Gastroesophageal reflux in infants with food allergy. *Med Sci Monit* 2000;6:348-52.
20. Nielsen RG, Bindsvlev-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.
21. Rothenberg ME. Eosinophilic gastrointestinal disorders (EGID). *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:11-28.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Constitutioneel eczeem. Utrecht: CBO, 2006.

## **Uitgangsvraag 2**

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

### **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

| <b>Kinderen &lt; 6 maanden</b> | <b>Kinderen &gt; 6 maanden</b> | <b>Kinderen &gt; 12 maanden</b>      |
|--------------------------------|--------------------------------|--------------------------------------|
| 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<br>Neocate Advance    |
|                                |                                | Sojavoedingen (o.a. Alpro, Provamel) |

### **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 sIgE boven vooraf vastgestelde afkapwaarden ( $\geq 5$  kUA/l voor kinderen  $\leq 2$  jaar en  $\geq 15$  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.

## Conclusie

|                          |  |
|--------------------------|--|
| Kwaliteit van het bewijs | In de diagnostische fase van KMA wordt de standaardkunstvoeding vervangen door eHF of AA.  |
| <b>Laag</b>              | <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 onnauwkeurig.</p> <p>De kwaliteit van de studies is zeer laag tot laag.</p> <p>DRACMA, 2010</p> |

## Overige 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<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> lijn. Bij deze beperkte groep kinderen kan, uitsluitend in de 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> 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 slgE 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<sup>e</sup> 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 doorslaggevend 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 sojavariatie 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 behandelfase worden overgegaan op calciumverrijkte rijstemelk of sojamelk. Overigens is rijstemelk geen volledige vervanging van melk omdat het nauwelijks eiwit bevat.

## Aanbevelingen

- 2.1. 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)
- 2.2. 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
- 2.3. Uitsluitend in de 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> 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
- 2.4. Uitsluitend in de 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> 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

- 2.5. 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
- 2.6. 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

## Referenties

1. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Hypoallergenic infant formulas. *Pediatrics* 2000;106:346–349.
2. Businco L, Dreborg S, Einarsson R, Giampietro PG, Høst A, Keller KM et al. Hydrolysed cow's milk formulae. Allergenicity and use in treatment and prevention. An ESPACI position paper. *European Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology. Pediatr Allergy Immunol* 1993;4:101–111.
3. 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 cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21 suppl:1-125.
4. Hill DJ, Murch SH, Rafferty K, Wallis P, Green CJ. The efficacy of amino acid-based formulas in relieving the symptoms of cow's milk allergy: a systematic review. *Clin Exp Allergy* 2007;37:808–822.
5. 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 cow's milk protein allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:348–354.
6. 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.
7. 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 cow's milk allergy/intolerance and atopic dermatitis. *Pediatr Allergy Immunol* 2001; 12:78–82.
8. 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.
9. Caffarelli C, Plebani A, Poiesi C, Petroccione T, Spattini A, Cavagni G. Determination of allergenicity to three cow's milk hydrolysates and an amino acid-derived formula in children with cow's milk allergy. *Clin Exp Allergy* 2002;32:74–79.
10. Agostoni C, Fiochi A, Riva E, Terracciano L, Sarratud T, Martelli A, et al. Growth of infants with IgE-mediated cow's milk allergy fed different formulas in the complementary feeding period. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:599–606.
11. 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 cow's milk allergy: a prospective, randomized study with a follow-up to the age of 2 years. *J Pediatr* 2002;140:219–224.

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.
13. 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.
14. Du Toit G, Lack G. Identifying and managing cow's milk protein allergy. *Pediatr Clin North Am* 2011;58:481-509, xii.
15. 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.
16. Klemola T, Kalimo K, Poussa T, Juntunen-Backman K, Korpela R, Valovirta E et al.. Feeding a soy formula to children with a cow's milk allergy: The development of immunoglobulin E-mediated allergy to soy and peanuts. *Ped Allergy Immunol* 2005 16: 641-646.
17. Katz Y, Rajuan N, Goldberg MR, Eisenberg E, Heyman E, Cohen A et al. Early exposure to cow's milk protein is protective against IgE-mediated cow's milk protein allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:77-82.
18. Mennella JA, Beauchamp GK. Flavor experiences during formula feeding are related to preferences during childhood. *Early Human Development* 2002; 68: 71-82.
19. 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 Gastroenterol Nutr* 2006;42:352-61.
20. 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.

### **Uitgangsvraag 3**

#### **Wat zijn de gewenste en ongewenste effecten van de open en de dubbelblinde placebocontroleerde provocatietest bij de diagnostiek van koemelkallergie?**

##### **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 voedselprovocatietests 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 placebocontroleerde 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.

##### **Samenvatting van de 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<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> 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 slgE 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 placeboacties 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 placeboacties 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) placeboacties. 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% placeboacties bij 132 DBPGVP's. Bij 65% van deze "reacties" waren de symptomen objectief. De auteurs stelden dat het optreden van placeboacties de nood-

zaak 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-acties 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 blindering 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 koemelkvrij 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 placebo-acties 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<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> 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.

## Conclusie

|   |   |
|---|---|
| <p>Kwaliteit van het bewijs</p> <p><b>Matig</b></p> | <p>In het algemeen wordt aangenomen dat de diagnose KMA het meest betrouwbaar kan worden gesteld met de DBPGVP.</p> <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> |
|---|---|

## Overige 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 anamnestiche 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 overdiagnostiek 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<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> lijn, maar ook in de 1<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> 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 placeboacties 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 blindering 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.

### **Aanbevelingen**

- 3.1. Voor de diagnostiek van KMA in de 1<sup>e</sup> lijn wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de DBPGVP. Bij een positieve test is de diagnose KMA gesteld.
- 3.2. Als de DBPGVP in de 1<sup>e</sup> 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.
- 3.3. Voor de (initiële) diagnostiek van KMA in de 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> lijn wordt zoveel mogelijk gebruik gemaakt van de DBPGVP.

- 3.4. 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
- 3.5. 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).

### Referenties

1. Kneepkens CMF, van Drongelen KI, Aarsen CJE. Landelijke Standaard Voedselallergie bij zuigelingen. 5e druk. Den Haag: Voedingscentrum, 2005.
2. 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.
3. 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](http://www.rand.org).
4. 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 cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21 suppl:1-125.
5. Boyce JA, Assa'ad 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.
6. 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.
7. Isolauri 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.

11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Vlieg-Boerstra BJ. Standardization and validation of double-blind placebo-controlled food challenges in children. RUG. Proefschrift 2008.

## **Uitgangsvraag 4**

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

#### **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 uitgangsvraag 3).

#### **Samenvatting van de 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 uitgangsvraag 3). 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 (aangevoelde allergie) vermeden.

Zogende moeders moeten bij het vermoeden van KMA bij de zuigeling een koemelkvrij dieet volgen (3, 6,7) (bijlage 19). Koemelkeiwitten, zoals  $\beta$ -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 uitgangsvraag 6). Bij blijvende klachten wordt verwezen naar de 2<sup>e</sup> lijn. Bij complexe problematiek wordt verwezen naar een centrum in de 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> 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.

## Aanbevelingen

### *Zuigelingen en zogende moeders*

- 4.1. Verwijs zuigelingen naar de diëtist (bij voorkeur iemand met specifieke deskundigheid in voedselallergie) bij vragen of beginnende problemen rond de introductie van bijvoeding\*
- 4.2. 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)*

- 4.3. 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 multipelle voedselallergie) en bij vragen over het huidige dieet\*;
  - Bij een hulpvraag van de ouders over het dieet

### *Diëtistisch onderzoek*

- 4.4. 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 multipelle voedselallergie\*

\* Verwijzing naar diëtist is van groot belang

## Referenties

1. 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](http://www.rand.org).

2. Nederlandse Vereniging van Diëtisten. Artsenwijzer Diëtetiek. Vierde herziene druk. 2010. [www.artsenwijzer.info](http://www.artsenwijzer.info).
3. 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 cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21 suppl:1-125.
4. 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](http://www.nice.org.uk/guidance/CG116).
5. Skypala I, Venter C (editors): Food hypersensitivity. Diagnosing and managing food allergies and intolerance. Wiley-Blackwell. 2009.
6. Sorva R, Makinen-Kiljunen S, Juntunen-Backman, K. Beta-lactoglobulin secretion in human milk varies widely after cow's milk ingestion in mothers of infants with cow's milk allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93:787-92.
7. Jarvinen KM, Makinen-Kiljunen S, Suomalainen H. Cow's milk challenge through human milk evokes immune responses in infants with cow's milk allergy. *J Pediatr* 1999;135:506-12.

## **Uitgangsvraag 5**

**Waar kunnen open en dubbelblinde placebogecontroleerde provocaties worden uitgevoerd: in het ziekenhuis, thuis, op het consultatiebureau, in de huisartsenpraktijk?**

### **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.

### **Samenvatting van de 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 corticosteroiden. 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<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> 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”:

- a. Noten- of pindaprovocatie of een eerste blootstelling aan noten of pinda;
- b. Astma;
- c. Ouder dan 5 jaar;
- d. 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<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> 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<sup>o</sup> 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<sup>o</sup> 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 mo-

gelijkheid 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<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> lijnscentra, mits aan de veiligheidsvoorschriften wordt voldaan (zie ook vraag 6). In de 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> als 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> 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:

- a. omdat het CB niet beschikt over medicatie, zoals epinefrine auto-injectoren en anti-histaminica. 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.
- b. omdat het JGZ-team weinig tijd heeft voor het verrichten van dergelijke diagnostiek;
- c. 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.

- d. 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<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> 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 blindering 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<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> lijn moet, gezien de kans op ernstige reacties, een APLS-geschoolede 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<sup>e</sup>, 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> 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<sup>e</sup>, 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> lijn wordt geschoold in het uitvoeren van provocaties bij het vermoeden van KMA.

### **Aanbevelingen**

- 5.1. Voedselprovocaties vinden plaats op medische indicatie
- 5.2. Hoogrisicoprovocaties met koemelk zijn voorbehouden aan ervaren 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> 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
- 5.3. In de 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> 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
- 5.4. Laagrisicoprovocaties met koemelk kunnen zowel in 1<sup>e</sup> als 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> 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
- 5.5. Op de CB's waar DBPGVP's en OVP's op lokatie worden uitgevoerd zorgen de jeugdartsen dat antihistaminica 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
- 5.6. OVP's ter uitsluiting van KMA in de 1<sup>e</sup> 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

- 5.7. Van alle gangbare hypoallergene kunstvoedingen (eHF en AA) moet gevalideerd kant-en-klaar provocatiemateriaal (provocatiekits) beschikbaar zijn voor het mogelijk maken van voedselprovocaties op locatie in de 1<sup>e</sup> lijn. Dit kant-en-klaar materiaal is ook goed bruikbaar in de 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> lijn.
- 5.8. Het personeel wordt getraind in het toepassen van deze richtlijn
- 5.9. 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 lokatie worden uitgevoerd, antihistaminica en epinefrine auto-injectoren beschikbaar zijn.
- 5.10. Er komt adequate honorering voor het uitvoeren van DBPGVP's op het CB en in de huisartsenpraktijk

### Referenties

1. Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber S. Work Group report: Oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:S365-83
2. 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 cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21 suppl:1-125.
3. 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](http://www.rand.org).
4. Boeve MM, Rottier BL, Mandema JM, Rings EHHM, Kieboom JKW, Dubois AEJ. Anafylaxie door pinda- en notenallergie bij 2 kinderen; aanbevelingenvoor beleid. *Ned Tijdschr Geneesk* 2007;151:602-6.
5. Vlieg-Boerstra B.J., Meijer Y. Dubbelblinde voedselprovocaties. Wie kunnen en gaan ze doen? *Tijdschr Kindergeneesk* 2008;76:65-70.
6. Perry TT, Matsui EC, Conover-Walker MK, Wood RA. Risk of oral food challenges. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:1164-8.
7. Pumphrey RS, Gowland MH. Further fatal allergic reactions to food in the United Kingdom, 1999-2006. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:1018-9.
8. Pumphrey RS. Fatal anaphylaxis in the UK, 1992-2001. *Novartis Found Symp* 2004;257:116-28.
9. Bock SA, Munoz-Furlong A, Sampson HA. Fatalities due to anaphylactic reactions to foods. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:191-3.
10. 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.
11. 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.
12. Boyce JA, Assa'ad 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.

13. Mofidi S, Bock SA The Food Allergy & Anaphylaxis Network. A Health professional's guide to food challenges 2005.
14. 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.
15. De Pree B, van den Heuvel H, Niesten M. Is het koemelkallergie of niet. JGZ 2009;41:106-110.
16. Kneepkens CMF, van Drongelen KI, Aarsen CJE. Landelijke Standaard Voedselallergie bij zuigelingen. 5e druk. Den Haag: Voedingscentrum, 2005.

## **Uitgangsvraag 6**

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

### **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 uitgangsvraag 3). 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 uitgangsvraag 3). Dat betekent dat er geen eensluitende criteria zijn voor de beoordeling of beëindiging van een provocatie (1).

### **Samenvatting van de literatuur**

#### *Voorbereiding 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 uitgangsvraag 4) (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 uitgangsvraag 1 en uitgangsvraag 5).
- 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<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> 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 apothekemedewerker.



- Verum- en placeboprovocaties 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: begindosis, 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 bijven 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 thuisinstructieschema. 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<sup>e</sup> lijn plaatsvinden. Bij een ongecompliceerd verloop blijft het kind in de 1<sup>e</sup> 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.

## Aanbevelingen

- 6.1. Voedselprovocatie moet worden voorafgegaan door een periode met koemelkvrij dieet van ten minste 4 weken, resulterend in verdwijnen of sterke afname van de symptomen
- 6.2. Bij constitutioneel eczeem wordt gebruik gemaakt van de TIS-score om voor en na dieetinterventie de afname in ernst van het eczeem te scoren
- 6.3. 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
- 6.4. Een positieve DBPGVP wordt op de leeftijd van 9 à 12 maanden (eventueel later) gevolgd door een OVP. Dit kan in de 1<sup>e</sup> lijn plaatsvinden. Bij een ongecompliceerd verloop blijft het kind in de 1<sup>e</sup> lijn. Als de OVP positief is, wordt deze regelmatig herhaald, mede afhankelijk van anamnese en klinisch beeld

## Referenties

1. 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.
2. 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](http://www.rand.org).
3. 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 cow's milk allergy (DRACMA) guidelines. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21 suppl:1-125.
4. 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.
5. Nowak-Wegrzyn A, Assa'ad AH, Bahna SL, Bock SA, Sicherer SH, Teuber S. Work Group report: Oral food challenge testing. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:S365-83.
6. Niggemann B, Beyer K. Pitfalls in double-blind, placebo-controlled oral food challenges. *Allergy.* 2007;62:729-32.
7. Vlieg-Boerstra BJ., Meijer Y. Dubbelblinde voedselprovocaties. Wie kunnen en gaan ze doen? *Tijdschr Kindergeneeskd* 2008;76:65-70.
8. 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.

9. Baehler P, Chad Z, Gurbindo C, Bonin AP, Bouthillier L, Seidman EG. Distinct patterns of cow's milk allergy in infancy defined by prolonged, two-stage double-blind, placebo-controlled food challenges. *Clin Exp Allergy* 1996;26:254-261.
10. 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.
11. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Richtlijn Constitutioneel eczeem. 2006
12. 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.
13. Oranje AP: Practical issues on interpretation of scoring atopic dermatitis:SCORAD index, objective SCORAD, patient-oriented SCORAD and Three-Item Severity. *Curr Probl Dermatol* 2011; 41: 149-155.
14. 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.
15. Grimshaw KEC, King RM, Nordlee JA, Hefle SL, Warner JO, Hourihane JO . Presentation of allergen in different food preparations affects the nature of the allergic reaction – a case series.*Clin Exp Allergy* 2003;33:1581-1585.
16. 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.
17. 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.
18. 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
19. Eigenmann PA, Caubet JC, Zamora SA. Continuing food-avoidance diets after negative food challenges. *Pediatr Allergy Immunol* 2006;17:601-5.

## Uitwerking van de aanbevelingen van uitgangsvraag 6:

### PROTOCOLLEN VOOR HET UITVOEREN VAN VOEDSELPROVOCATIES IN DE 2<sup>E</sup> EN 3<sup>E</sup> LIJN

#### Vorbereiding van de provocatie (OVP – Protocol A en DBPGVP – Protocol B)

- Een voedselprovocatie moet worden voorafgegaan door een koemelkvrij dieet voor ten minste 4 weken (bij fles- of borstvoeding), resulterend een sterke afname of het verdwijnen van de symptomen. De arts scoort het constitutioneel eczeem m.b.v. de TIS-score, bij aanvang van het dieet en na 4 weken eliminatie (12,13). Een afname van de Tis-score van 2 punten wordt wel als klinisch relevant beschouwd (13).

**Tabel 2. Samenhang tussen de ernst van het eczeem, de scores van de afzonderlijke componenten van het eczeem en de 'three item severity' (TIS)-score.**

| Ernst eczeem | Erytheem          | Oedeem               | Excoriaties                         | TIS-score |
|--------------|-------------------|----------------------|-------------------------------------|-----------|
| mild         | geen-licht (0, 1) | geen-weinig (0, 1)   | geen-gering (0, 1)                  | 1, 2      |
| matig        | geen-matig (0-2)  | geen-matig (0-2)     | krabeffecten (0-2)                  | 3-5       |
| ernstig      | fors (2, 3)       | oedeem/papels (2, 3) | zeer duidelijke krabeffecten (2, 3) | 6-9       |

Toelichting: mild eczeem=maximale TIS-score kan 2 zijn, matig eczeem=maximale TIS-score kan 5 zijn, ernstig eczeem=maximale TIS-score kan 9 zijn. Allerlei varianten per component als onderdeel van de TIS-score zijn mogelijk, afhankelijk van de ernst (0-3) met steeds 3 als maximum.

*Mild constitutioneel eczeem: licht erytheem, weinig tot geen oedeem en geen tot geringe krabeffecten.*

*Matig constitutioneel eczeem: matig erytheem, licht oedeem en wel aanwezige krabeffecten.*

*Ernstig constitutioneel eczeem: fors erytheem, oedeem/papels met duidelijke krabeffecten.*

- Voor de keuze van vervangende kunstvoeding: zie uitgangsvraag 2.
- De arts vraagt de voedselprovocatie aan bij de verpleging (bijlage 2).
- Bij uitsluitend vertraagde reacties van constitutioneel eczeem is het te overwegen om direct een verlengde koemelkprovocatie uit te voeren (zie bijlage 18).
- De ouder van de patiënt ontvangt de patiënteninformatie over de DBPGVP (bijlage 4) of OVP (bijlage 6).
- De diëtist vraagt de bereiding van de testvoeding aan bij de keuken (bijlage 10A, B of C).
- De diëtist maakt het doseerschema voor de verpleging (bijlage 11 A, B of C).

#### Op de dag van de provocatie:

- Het formulier Vorbereiding van de provocatie 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> lijn wordt ingevuld voorafgaande aan de provocatie (bijlage 12):
- Relevante medicatie wordt 72 uur voor aanvang van de test gestaakt (Zie ook bijlage 4).

- De arts of verpleegkundige verifieert of de patiënt gedurende de laatste 3 uur voor provocatie niets heeft gegeten of gedronken, of een halve flesvoeding of een licht ontbijt gebruikt, en gaat na of koemelk nog steeds wordt vermeden.
- De arts of verpleegkundige noteert leeftijd, geslacht, gewicht en lengte.
- De verpleegkundige of de arts verifieert het protocol voor medische supervisie en medicatie toediening. De benodigde hoeveelheid van eventueel noodzakelijke medicatie wordt berekend en genoteerd. De volgende medicatie en materialen moeten voorhanden zijn die nodig zijn bij ernstige anafylactische reacties:
  - Adrenaline;
  - Mogelijkheid tot infuus en NaCl 0,9% om te vullen;
  - Monitoring;
  - Zuurstof;
  - Antihistaminicum en corticosteroiden;
  - Bèta-2-mimetica.
- De arts verricht lichamelijk onderzoek voorafgaande aan de provocatie.
- De arts of verpleegkundige controleert of de allergische symptomen van de patiënt in een rustige stabiele fase verkeren. De mate van constitutioneel eczeem wordt gescoord met de TIS-score.
- Op indicatie wordt de IC geïnformeerd dat er een provocatie plaatsvindt.
- Er is een ruimte beschikbaar waarin de observatie kan plaatsvinden.

**A. Dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocaties (DBPGVP) in de 2e lijn (Volgend op Voorbereiding voor de provocatie voor protocollen A en B)**

- Randomisatie voor verum en placebo vindt plaats aan de hand van de bij de provocatiekit bijgesloten randomisatiecode. Voor een zelf bereid recept wordt gerandomiseerd volgens een computermatig opgestelde randomisatietabel voor verum en placebo.
- Placebo- en verumprovocatie worden op 2 verschillende dagen at random uitgevoerd met een tijdsinterval van ten minste 1 week. De gegevens van de testdagen (datum, testvoeding 1 of testvoeding 2, verstrekte doses) worden genoteerd op het Symptoomscoreformulier van de provocatie (bijlage 14A).
- Voor de receptuur wordt gebruik gemaakt van gevalideerde receptuur (10,11) of van kant-en-klare provocationmateriaal van de eHF die het kind tijdens het diagnostisch eliminatiedieet gebruikt.

| <b>Gebruikte eHF</b> | <b>Gebruik provocatiekit</b>    | <b>Samenstelling</b> |
|----------------------|---------------------------------|----------------------|
| Nutramigen           | Nutramigen provocatiekit        | 4,0 g E in 300 ml    |
| Nutrilon Pepti       | Nutrilon provocatiekit          | 4,3 g E in 333 ml    |
| Friso Allergy Care   | Friso Allergycare provocatiekit | 4,9 g E in 350 ml    |
| FrisoPep             | Nutrilon provocatiekit          | 4,3 g E in 333 ml    |
| Neocate              | Neocate provocatiekit           | 4,3 g E in 333 ml    |
| Nutramigen AA        | Neocate provocatiekit           | 4,3 g E in 333 ml    |

- Voor de keuken wordt per provocatie dag een apart formulier voor de bereiding van testvoeding ingevuld. (Zie bijlage 10A).
- De testvoeding wordt voor elke testdag afzonderlijk bereid. Een tweede persoon controleert of het juiste recept wordt bereid en de juiste ingrediënten in de juiste

hoeveelheid worden gebruikt. Op de verpakking van de testvoeding wordt de naam van de patiënt, geboortedatum en datum van de test vermeld.

- De test wordt uitgevoerd volgens onderstaand doseerschema (bijlage 11A), waarbij achtereenvolgens 1,3,10,30,100,300,1000 mg eiwit wordt gegeven in oplopende hoeveelheden. Dit resulteert in de volgende te geven hoeveelheden testvoeding:

#### **Nutramigen, Nutrilon Pepti en Neocate provocatiekits**

|   |  |
|---|--|
| Dosis 1: 0.1 ml voeding (~1 mg E)                       | – tijdsinterval 20 minuten                       |
| Dosis 2: 0.2 ml voeding (~3 mg E)                       | – tijdsinterval 20 minuten                       |
| Dosis 3: 0.75 ml voeding (~10 mg E)                     | – tijdsinterval 20 minuten                       |
| Dosis 4: 2.25 ml voeding (~30 mg E)                     | – tijdsinterval 30 minuten                       |
| Dosis 5: 7.75 ml voeding (~100 mg E)                    | – tijdsinterval 30 minuten                       |
| Dosis 6: 22.5 ml voeding (~300 mg E)                    | – tijdsinterval 30 minuten                       |
| Dosis 7: 75 ml voeding (~1000 mg E)                     | – tijdsinterval 30 minuten (subtotaal 108 ml)    |
| Dosis 8: van 1-2 maanden: 75 ml                         | totaal 183 ml (2,4 g E)                          |
| van 2-4 maanden: 95 ml                                  | totaal 203 ml (2,7 g E)                          |
| van 4-6 maanden: 125 ml                                 | totaal 233 ml (3 g E)                            |
| vanaf 6 maanden: 192 ml Nutramigen (resterende voeding) |  |
|   | 192 ml Nutrilon Pepti of Neocate (33 ml restant) |
|   | totaal: 300 ml (4 g E)                           |

#### **Friso Allergy Care provocatiekit:**

|  |   |
|--|---|
| Dosis 1: 0,05 ml voeding (~1 mg E) (1 druppel) | – tijdsinterval 20 minuten                |
| Dosis 2: 0,2 ml voeding (~3 mg E)              | – tijdsinterval 20 minuten                |
| Dosis 3: 0,7 ml voeding (~10 mg E)             | – tijdsinterval 20 minuten                |
| Dosis 4: 2 ml voeding (~30 mg E)               | – tijdsinterval 30 minuten                |
| Dosis 5: 7 ml voeding (~100 mg E)              | – tijdsinterval 30 minuten                |
| Dosis 6: 21 voeding (~300 mg E)                | – tijdsinterval 30 minuten                |
| Dosis 7: 71 ml voeding (~1000 mg E)            | – tijdsinterval 30 minuten                |
| (subtotaal 102 ml)                             |   |
| Dosis 8: van 1-2 maanden: 69 ml                | totaal 171 ml (~2,4 g E) (restant 179 ml) |
| van 2-4 maanden: 90 ml                         | totaal 192 ml (~2,7 g E) (restant 158 ml) |
| van 4-6 maanden: 112 ml                        | totaal 214 ml (~3 g E) (restant 136 ml)   |
| vanaf 6 maanden: 183 ml                        | totaal: 285 ml (~4 g E) (restant 65 ml)   |

Voor (oudere) kinderen die geen eHF of aminozuur voeding gebruiken wordt de volgende receptuur gebruikt (bijlage 11B):

#### Melk in rijstemelk (11)

##### **Verumrecept**

260 ml calciumverrijkte rijstemelk  
100 ml gepasteuriseerde magere melk  
12 g Bambix rijstbloem  
40 ml limonadesiroop (grenadine)

##### **Placeborecept**

360 ml calciumverrijkte rijstemelk  
6 g koemelkvrije margarine  
12 g Bambix rijstbloem  
40 ml limonadesiroop (grenadine)

#### *Doseerschema:*

|  |                            |
|--|----------------------------|
| Dosis 1: 0,1 ml voeding (~1 mg E)      | – tijdsinterval 20 minuten |
| Dosis 2: 0,3 ml voeding (~3 mg E)      | – tijdsinterval 20 minuten |
| Dosis 3: 1 ml voeding (~10 mg E)       | – tijdsinterval 20 minuten |
| Dosis 4: 3 ml voeding (~30 mg E)       | – tijdsinterval 30 minuten |
| Dosis 5: 10 ml voeding (~100 mg E)     | – tijdsinterval 30 minuten |
| Dosis 6: 30 ml voeding (~300 mg E)     | – tijdsinterval 30 minuten |
| Dosis 7: 100 ml voeding (~1000 mg E)   | – tijdsinterval 30 minuten |
| Dosis 8: 259,6 ml voeding (~2556 mg E) |                            |
| Totaal: 404 ml voeding met ~4 g E      |                            |

#### **Symptoomscoring**

- Symptomen die optreden tijdens de provocatie worden genoteerd op het Symptoomscoreformulier van de provocatie (bijlage 14A)
- Toegediende medicatie wordt genoteerd op het Symptoomscoreformulier van de provocatie (bijlage 14A)

#### **Staken van de provocatie**

De provocatie wordt beëindigd en als positief beoordeeld bij:

- Objectieve symptomen (3,4);
- Aanhoudende of herhaald optredende subjectieve klachten. In dit geval kan de laatste dosis worden herhaald (7).

De reacties kunnen direct (binnen 2 uur na de gegeven dosis) of vertraagd optreden (tussen 2 uur en 48 uur na de laatste dosis)

*Objectieve symptomen* zijn: (angio)oedeem, urticaria, erytheem, andere acute huidreacties, braken, diarree, zwelling van lippen of tong, rinitis, conjunctivitis, stridor, hoesten, piepen, heesheid, heftige buikpijn, slap worden of bewustzijnsverlies, versnelde hartslag (> 20%), hypotensie (< 20%), bleekheid, gedragsverandering, langdurig huilen samen met andere symptomen). Een toename van de Tis-score van 2 punten wordt wel als klinisch relevant beschouwd (13).

*Subjectieve symptomen* zijn toename van of gegeneraliseerde jeuk, buikpijn of buikkramp, misselijkheid, orale allergiesymptomen, kriebel in de keel, gevoel van keelzwellings, moeite met slikken, algehele malaise.

Indien er bij de laatste dosis alleen duidelijke aanhoudende subjectieve klachten zijn is de provocatie positief. Ook bij 2 of 3 herhaalde subjectieve symptomen (zonder placeboreacties) is de provocatie positief.

Heel milde objectieve klachten, zoals een enkele urticariële laesie (zonder andere symptomen) zijn niet voldoende voor het staken van de provocatie. Knoeien met testvoeding op de huid moet worden voorkomen. Bij het optreden van beginnende klachten (kinderen worden soms stil of teruggetrokken, stoppen de hand in de mond, gaan wrijven in het oor of aan de neus, krijgen een loopneus, enz. (5) kan de laatste dosis worden herhaald of moet langer worden gewacht met de volgende dosis.

Bij optredende subjectieve klachten kan er enkelblind een placebo tussendoor worden gegeven.



### **Afronding van de provocatie (bijlage 14A)**

Bij een negatieve test wordt de patiënt geobserveerd tot 2 uur na de laatste dosis. Op indicatie is de observatietijd 4 uur na de laatste dosis. Na afloop van de test verricht de arts een kort lichamelijk onderzoek. Bij een positieve testuitslag met symptomen die langer dan 2 uur aanhouden wordt het kind opgenomen.

Bij verlate reacties thuis noteert de patiënt thuis eventuele aard, tijdstip en duur van symptomen gedurende 48 uur (bijlage 16). De patiënt neemt contact op met het ziekenhuis of de huisarts bij opgetreden objectieve symptomen. De patiënt wordt door de (waarnemend) arts of de huisarts gezien. Een toename van de Tis-score van 2 punten wordt wel als klinisch relevant beschouwd (13).

### **Beoordeling van de provocatie (bijlage 14A)**

Beide provocatiedagen worden (geblindeerd) na minimaal 48 uur afzonderlijk beoordeeld als positief, negatief of onbeslist. Zowel vroege reacties (< 2 uur na inname) als vertraagde reacties (na 2 – 48 uur na inname) worden afzonderlijk geregistreerd op het Symptoomscoreformulier (bijlage 14A). Het Symptoomscoreformulier voor thuis wordt in de status opgeborgen. De code wordt minimaal 48 uur na de laatste dosis verbroken en de arts bespreekt de testuitslag met de ouders. De totale DBPGVP wordt beoordeeld volgens onderstaand schema:

| <b>Verum</b>   | <b>Placebo</b> | <b>Eindbeoordeling DBPGVP</b> |
|--|----------------|-------------------------------|
| Positief   | Negatief       | Positief                      |
| Negatief   | Negatief       | Negatief                      |
| Negatief (of positief, maar minder positief dan placebo) | Positief       | Negatief                      |
| Positief   | Positief       | Negatief of onbeslist*        |

\* Overleg met een gespecialiseerd centrum: Bij duidelijke verumreacties is de uitslag onbeslist en wordt de DBPCFC herhaald. Bij minder duidelijke of vertraagde subjectieve of objectieve verumreacties op de laatste dosis is de uitslag negatief of onbeslist. Herintroduceer koemelk of doe een verlengde DBPGVP.

Een provocatie is geslaagd als, bij het uitblijven van een reactie, ten minste 75% van de laatste provocatiedosis is ingenomen.

### **Follow-up**

Bij een positieve DBPGVP is de diagnose KMA gesteld. Het koemelkvrije dieet wordt voortgezet. De provocatie wordt herhaald na 6 maanden (bij kinderen jonger dan een jaar) en anders na een jaar.

Bij een onbesliste DBPGVP wordt verwezen naar de gespecialiseerde 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> lijn voor een DBPGVP ter bevestiging van de diagnose KMA of wordt de provocatie herhaald.

Bij een negatieve DBPGVP wordt koemelk zo spoedig mogelijk volgens onderstaand schema geïntroduceerd in het dieet:

#### Thuisinvoerschema na negatieve DBPGVP (bijlage 17A)

Dosis 1: 10 ml standaardkunstvoeding of 10 ml melk of yoghurt

Dosis 2: 50 ml standaardkunstvoeding of 50 ml melk of yoghurt

Dosis 3: 100 ml standaardkunstvoeding of 100 ml melk of yoghurt

Dosis 4: 1 volledige fles kunstvoeding of 150 ml melk of yoghurt.

De standaardvoeding kan eventueel worden gemengd door de eHF of AA voeding.

De ouder wordt na een maand opgebeld om te controleren of melkproducten inderdaad zijn geïntroduceerd. Wanneer de klachten opnieuw optreden, kan de introductie worden gestaakt en na enige tijd weer worden hervat. Als de klachten dan opnieuw optreden bij herhaalde inname, wordt een verlengde DBPGVP gedurende meer dagen uitgevoerd (zie protocol C). Hiervoor wordt verwezen naar de gespecialiseerde 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> lijn omdat de interpretatie moeilijk kan zijn. De huisarts en jeugdarts krijgen bericht over het verloop van de testuitslag.

### **B. Open voedselprovocatie (OVP) in de 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> lijn (Volgend op Voorbereiding voor de provocatie voor protocollen A en B)**

De test wordt op 1 dag uitgevoerd met de verumvoeding van de provocatiekit of met de eigen oorspronkelijke standaardkunstvoeding.

Het doseerschema is gelijk aan het doseerschema van de DBPGVP in de 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> lijn (zie protocol A).

#### **Symptoomscoring**

Symptomen worden genoteerd op het Symptoomscoreformulier voor de Open koemelkprovocatie (bijlage 15A).

Toegediende medicatie wordt genoteerd op het Symptoomscoreformulier voor de Open koemelkprovocatie (bijlage 15A).

**Staken van de provocatie** – zie protocol A voor DBPGVP in de 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> lijn

**Afronden van de provocatie** - zie protocol A voor DBPGVP in de 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> lijn

#### **Beoordeling van de provocatie (bijlage 15A)**

De provocatie wordt 48 uur na de laatste dosis beoordeeld als positief, negatief of onbeslist. Zowel vroege reacties (< 2 uur na inname) als vertraagde reacties (na 2 – 48 uur na inname) worden afzonderlijk geregistreerd op het Symptoomscore formulier (bijlage 15A).

Het Symptoomscoreformulier voor thuis (bijlage 16) wordt in de status opgeborgen.

De provocatie is positief bij objectieve symptomen of duidelijke aanhoudende subjectieve klachten op de laatste dosis. Ook bij 2 of 3 herhaalde aanhoudende subjectieve symptomen (zonder placeboreacties) is de provocatie positief.

De provocatie is geslaagd als, bij het uitblijven van een reactie, ten minste 75% van de laatste provocatiedosis is ingenomen.

#### **Follow-up**

Bij een positieve OVP is de diagnose KMA niet gesteld en wordt een DBPGVP uitgevoerd ter bevestiging van de diagnose KMA.

Bij een negatieve of onbesliste DBPGVP wordt koemelk weer in het dieet van het kind geïntroduceerd volgens een thuisintroductieschema.

#### Thuisintroductieschema na negatieve DBPGVP (bijlage 17A):

Dosis 1: 10 ml standaardkunstvoeding of 10 ml melk of yoghurt

Dosis 2: 50 ml standaardkunstvoeding of 50 ml melk of yoghurt

Dosis 3: 100 ml standaardkunstvoeding of 100 ml melk of yoghurt

Dosis 4: 1 volledige fles kunstvoeding of 150 ml melk of yoghurt.

De standaardvoeding kan eventueel worden gemengd door de eHF of AA voeding.

Controleer na een maand of melkproducten inderdaad zijn geïntroduceerd. Wanneer de klachten opnieuw optreden, kan de introductie worden gestaakt en na enige tijd weer worden hervat. Als de klachten dan opnieuw optreden bij herhaalde inname, wordt een verlengde provocatie uitgevoerd. Hiervoor wordt verwezen naar de gespecialiseerde 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> lijn. De interpretatie kan moeilijk zijn.

De huisarts en jeugdarts krijgen bericht over het verloop van de testuitslag.

### **C. Verlengde DBPGVP met koemelk in de 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> lijn**

Het kind krijgt voor 2 weken provocationmateriaal mee naar huis (bijlage 18). De provocatie wordt volgens onderstaand schema uitgevoerd:

Week 1: elke dag 1 zakje van testvoeding 1 (ca. 300 ml testvoeding), aangevuld met eHF. 1 week rust met oorspronkelijk dieet

Week 2: elke dag 1 zakje van testvoeding 2 (ca. 300 ml testvoeding), aangevuld met eHF. De klachten worden genoteerd op een Symptoomscoreformulier voor thuis (bijlage 18). Bij klachten neemt de patiënt contact op met de arts. De patiënt wordt door de arts gezien. De provocatie van de betreffende week wordt zo nodig gestopt. Als dit in week 1 gebeurt, moet week 2 wel worden opgestart.

De beoordeling van de verlengde DBPGVP gebeurt als bij de DBPGVP, met dit verschil dat milde of vage symptomen als negatief worden beoordeeld. De symptomen worden geregistreerd op het Symptoomscoreformulier voor de DBPGVP (bijlage 14A) Bij een positieve provocatie wordt het koemelkvrije dieet gecontinueerd en wordt de provocatie elk jaar herhaald. Een toename van de Tis-score van 2 punten wordt wel als klinisch relevant beschouwd (13).

## **PROTOCOLLEN VOOR HET UITVOEREN VAN VOEDSELPROVOCATIES IN DE 1<sup>E</sup> LIJN**

### **Vorbereiding van de provocatie (OVP en DBPGVP) (Protocolen D, E, G en H)**

- Een voedselprovocatie moet worden voorafgegaan door een koemelkvrij dieet (bij fles- of borstvoeding) voor ten minste 4 weken resulterend in het verdwijnen of een sterke afname van de symptomen (1-10). Een afname van de Tis-score van 2 punten wordt wel als klinisch relevant beschouwd (13).  
Adviseer bij *standaardkunstvoeding* het gebruik van een eHF op basis van wei-eiwit of caseïne: Nutrilon Pepti of FrisoPep (wei-eiwit), Nutramigen (LGG) of Friso Allergy Care (caseïne) voor maximaal 4 weken. Bij onvoldoende klachtenafname moet het dieet worden gestaakt en kan de diagnose KMA worden verworpen.  
In de 1<sup>e</sup> lijn worden géén AA-voedingen geadviseerd (zie ook uitgangsvraag 2). Verwijs kinderen die al vaste voeding gebruiken zo nodig voor een diagnostisch koemelkvrij dieet naar een diëtist werkzaam in de 1<sup>e</sup> lijn (bij voorkeur met specifieke deskundigheid met betrekking tot voedselallergie) (zie ook uitgangsvraag 4).
- Exclusiecriteria voor provocaties in de 1<sup>e</sup> lijn worden strikt toegepast. De volgende kinderen worden verwezen naar de 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> lijn:  
Kinderen met een verhoogd risico op ernstige reacties, namelijk
  1. Ernstige en levensbedreigende reacties na ingestie van of contact met koemelk:
    - anafylactische reactie van Muellerstadium 3 of 4;
    - ademhalingsproblemen zoals astmatische klachten, stridor bij

- inademen, zwelling in de keel etc.;
- wegraken of shock;
- ernstige gastro-intestinale klachten bij ingestie;
- 2. Andere dan in Tabel 1 genoemde symptomen;
- 3. Angio-oedeem;
- 4. Astma-achtige klachten; gebruik van onderhoudsmedicatie of regelmatig of recent (korter dan 6 weken geleden) gebruik van Ventolin vanwege bronchusobstructie;
- 5. Ernstig constitutioneel eczeem met TIS-score  $\geq 6$ , niet adequaat onder controle te krijgen m.b.v. lokale corticosteroïden klasse 2 of 3 (d.w.z. terugkerend constitutioneel eczeem na het staken van de behandeling gedurende een paar weken, zonder andere uitlokkende factoren en met goede therapietrouw);

*Overige redenen:*

- 6. Late reacties bij herhaalde inname, of onduidelijke reacties;
  - 7. Ouders die niet in staat of bereid zijn tot het doorlopen van het gehele traject;
  - 8. Ouders die zich niet willen conformeren aan de uitslag van de test;
  - 9. Kinderen ouder dan 1 jaar (op het CB) voor de initiële diagnostiek.
- Het JGZ-team heeft op andere CB's of ziekenhuizen praktijkervaring opgedaan, is getraind in het behandelen en herkennen van ernstige reacties bij kinderen bij het uitvoeren van DBPGVP, en heeft het implementatietraject van deze richtlijn gevolgd.
  - De houdbaarheidsdatum van epinefrineauto-injector en antihistaminica worden geverifieerd
  - De jeugd- of huisarts regelt de voedselprovocatie (bijlage 3).
  - De ouder van de patiënt ontvangt de patiënteninformatie over de DBPGVP (bijlage 5) of OVP (bijlage 7A of 7B). De arts bespreekt welke medicatie moet worden gestaakt voorafgaande aan de provocatie (zie ook bijlage 5A)
  - Bij DBPGVP: De jeugd- of huisarts regelt de bereiding van de testvoeding (bijlagen 10A of 10C).
  - De jeugd- of huisarts maakt het doseerschema (bijlagen 11D, 11<sup>E</sup> of 11F).

*Op de dag van de provocatie:*

- Het formulier Voorbereiding van de provocatie 1<sup>e</sup> lijn wordt ingevuld voorafgaande aan de provocatie (bijlage 13).
- Relevante medicatie wordt 72 uur voor aanvang van de test gestaakt (Zie ook bijlage 5). Hormoonzalf kan bij ernstig constitutioneel eczeem eventueel worden gebruikt.
- De arts of verpleegkundige verifieert of de patiënt gedurende de laatste 3 uur voor provocatie niets heeft gegeten of gedronken, of dat er een halve flesvoeding of een licht ontbijt is gebruikt, en gaat na of koemelk nog steeds wordt vermeden.
- De arts of verpleegkundige noteert leeftijd, geslacht, gewicht en lengte.
- Op het CB zijn 2 epinefrineauto-injectoren (junior) aanwezig als er DBPGVP's en OVP's op locatie worden uitgevoerd.
- De arts verricht lichamelijk onderzoek voorafgaande aan de provocatie.

- De arts, verpleegkundige of praktijkondersteuner controleert of de allergische symptomen van de patiënt in een rustige stabiele fase verkeren. De mate van constitutioneel eczeem wordt gescoord met de TIS-score.
- De arts of verpleegkundige noteert de toestemming van de (ouders van de) patiënt Er is een ruimte beschikbaar waarin de observatie kan plaatsvinden.

#### **D. Dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovoCATIES (DBPGVP) in de 1<sup>e</sup> lijn (Volgend op de voorbereiding voor de provocatie voor protocollen D, E, G en H)**

- Randomisatie voor verum en placebo vindt plaats aan de hand van de bij de provocatiekit bijgesloten randomisatiecode.
- Placebo- en verumprovoCATIES worden op 2 verschillende dagen at random uitgevoerd met een tijdsinterval van ten minste 1 week. De gegevens van de testdagen (datum, testvoeding 1 of testvoeding 2, verstrekte doses) worden genoteerd op het Symptoomscoreformulier van de provocatie (bijlage 14B).
- Voor de receptuur wordt gebruik gemaakt van kant-en-klare provocatiekits van ca. 300 ml testvoeding met ca. 4 g E = 4000 mg E van de eHF die het kind tijdens het diagnostische eliminatiedieet gebruikte. Per provocatiedag een apart opdrachtformulier ingevuld. (bijlage 10A).
- De testvoeding wordt voor elke testdag afzonderlijk bereid. Een tweede persoon controleert of het juiste recept wordt bereid en de juiste ingrediënten in de juiste hoeveelheid worden gebruikt. Op de verpakking van de testvoeding worden de naam van de patiënt, geboortedatum en datum van de test vermeld.
- De test wordt uitgevoerd volgens onderstaand doseerschema (bijlage 11D) waarbij olopende hoeveelheden van de testvoeding wordt gegeven. Tijdsinterval 30 minuten:

##### **Nutramigen en Nutrilon Pepti**

|          |   |  |
|----------|---|--|
| Dosis 1: | 7.5 ml voeding (~ 100 mg E)                             |  |
| Dosis 2: | 22.5 ml voeding (~ 300 mg E)                            |  |
| Dosis 3: | 75 ml voeding (~ 1000 mg E)                             | (subtotaal 105 ml)                               |
| Dosis 4: | van 1-2 maanden: 75 ml                                  | totaal 180 ml (2,4 g E)                          |
|          | van 2-4 maanden; 95 ml                                  | totaal 200 ml (2,7 g E)                          |
|          | van 4-6 maanden: 125 ml                                 | totaal 230 ml (3 g E)                            |
|          | vanaf 6 maanden: 195 ml Nutramigen (resterende voeding) |  |
|          |   | 195 ml Nutrilon Pepti of Neocate (33 ml restant) |
|          |   | Totaal 300 ml (4 g E)                            |

##### **Friso Allergy Care:**

|          |                             |   |
|----------|-----------------------------|---|
| Dosis 1: | 7 ml voeding (~ 100 mg E)   |   |
| Dosis 2: | 21 ml voeding (~ 300 mg E)  |   |
| Dosis 3: | 71 ml voeding (~ 1000 mg E) | (subtotaal 99 ml)                         |
| Dosis 4: | van 1-2 maanden: 72 ml      | totaal 171 ml (~2,4 g E) (restant 179 ml) |
|          | van 2-4 maanden: 93 ml      | totaal 192 ml (~2,7 g E) (restant 158 ml) |
|          | van 4-6 maanden: 115 ml     | totaal 214 ml (~3 g E) (restant 136 ml)   |
|          | vanaf 6 maanden: 186 ml     | totaal 285 ml (~4 g E) (restant 65 ml)    |

## **Symptoomscoring**

- Symptomen die optreden tijdens de provocatie worden genoteerd op het Symptoomscoreformulier van de provocatie (bijlage 14B)
- Toegediende medicatie wordt genoteerd op het Symptoomscoreformulier van de provocatie (bijlage 14B).

**Staken van de provocatie** – zie protocol A voor DBPGVP in de 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> lijn

**Afronding van de provocatie** - zie protocol A voor DBPGVP in de 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> lijn

**Beoordeling van de provocatie**- zie protocol A voor DBPGVP in de 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> lijn

## **Follow-up**

Bij een positieve DBPGVP is de diagnose KMA gesteld. Het koemelkvrije dieet wordt voortgezet. De provocatie wordt Open herhaald op de leeftijd van een jaar.

Bij een onbesliste DBPGVP wordt verwezen naar de 2<sup>e</sup> lijn voor een DBPGVP ter bevestiging van de diagnose KMA.

Bij een negatieve uitkomst wordt koemelk weer in het dieet van het kind geïntroduceerd volgens onderstaand schema:

Dag 1: Eenmaal 1 hele flesvoeding bestaande uit standaardkunstvoeding.

De resterende voedingen bestaan uit eHF.

Dag 2: Tweemaal 1 hele flesvoeding standaardkunstvoeding. De resterende voedingen bestaan uit eHF.

Dag 3: volledig over op standaardkunstvoeding.

Controleer na een week of melkproducten inderdaad zijn geïntroduceerd. Wanneer de klachten opnieuw optreden, kan de introductie worden gestaakt en na enige tijd weer worden hervat. Als de klachten dan opnieuw optreden, wordt een verlengde DBPGVP gedurende meerdere dagen uitgevoerd (zie Protocol C). Hiervoor wordt verwezen naar de 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> lijn. De interpretatie van resultaten kan lastig zijn.

Huisarts en jeugdarts sturen elkaar bericht over de testuitslag.

## **E. DBPGVP bij borstvoeding**

### **(Volgend op de voorbereiding voor de provocatie voor protocollen D, E, G en H)**

Ook bij borstgevoede zuigelingen kan een DBPGVP worden gedaan. Laat het kind ongeveer 1 keer per dag een hypoallergene kunstvoeding drinken om aan de smaak en de speen te wennen. Meestal is 1 week voldoende. Als dat goed gaat, kan op beide testdagen een DBPGVP plaats vinden met flesvoeding (Protocol D). Moeder kolft op deze dagen. Bij een negatieve provocatie worden melkproducten in 3 dagen tijd weer geïntroduceerd in het dieet van de moeder.

## **F. OVP bij borstvoeding**

### **Vorbereiding van de provocatie;**

- Adviseer bij borstvoeding voor maximaal 4 weken een diagnostisch koemelkvrij dieet voor de moeder (bijlage 19). Andere sterk allergene voedingsmiddelen worden niet weggelaten door de moeder. Zuivelproducten kunnen worden vervangen door calciumverrijkte rijstemelk, maar in de diagnostische fase niet door sojaproducten

(consensus). Bij complexe problematiek wordt verwezen naar de gespecialiseerde 2<sup>e</sup> lijn of 3<sup>e</sup> lijn met aandachtsgebied voedselallergie;

- Verwijs de moeder naar de diëtist als het dieet langer dan 4 weken wordt gevolgd, bij ongewenst gewichtsverlies, als de borstvoeding terugloopt, bij twijfel over de volwaardigheid van het dieet van de moeder of bij een hulpvraag van de moeder zelf (zie uitgangsvraag 4);
- De ouders ontvangen de patiënteninformatie over de OVP bij borstvoeding (bijlage 9);
- Provocatie met borstvoeding vindt thuis plaats volgens onderstaand schema (zie ook bijlage 9). Bij borstvoeding zijn de klachten te verwachten na 4 tot 48 uur. De klachten zijn zelden ernstig (NHG standaard, consensus):

**Dag 1:** Moeder drinkt 100 ml melk(product) verspreid over de dag.

**Dag 2:** Moeder drinkt 300 ml melk(product) verspreid over de dag.

**Dag 3 t/m 7:** Moeder drinkt 500 ml melk(product) verspreid over de dag.

De ouders noteren thuis eventuele aard, duur en tijdstip van de symptomen gedurende 48 uur op het Symptoomscoreformulier voor OVP bij borstvoeding (bijlage 9). De ouders nemen contact op met de dienstdoende arts bij opgetreden symptomen. Het kind wordt door deze arts gezien. De eigen arts bespreekt de testuitslag met de ouders.

Bij een positieve OVP is de diagnose KMA waarschijnlijk, maar niet definitief vastgesteld. Het koemelkvrije dieet wordt voortgezet. Na de borstvoeding moet het kind overgaan op een eHF, gevolgd door een DBPGVP in de loop van het eerste levensjaar. Bij een onbesliste OVP wordt de test binnen een maand herhaald. Bij een negatieve uitkomst wordt koemelk weer in 3 dagen tijd in het dieet van de moeder geïntroduceerd. Controleer na 2 weken of melkproducten inderdaad zijn geïntroduceerd. Wanneer de klachten opnieuw optreden, wordt verwezen naar de 2<sup>e</sup> lijn. Huisarts en jeugdarts sturen elkaar bericht over de testuitslag.

### **G. Open provocatie (OVP) bij kunstvoeding op het CB of in de huisartsenpraktijk (Volgend op de voorbereiding voor de provocatie voor protocollen D, E, G en H)**

De OVP wordt alleen uitgevoerd als de ouders bereid zijn om bij een positieve testuitslag ook deel te nemen aan een DBPGVP.

#### ***Doseerschema voor OVP op locatie (CB of Huisartsenpraktijk)***

De test wordt op 1 dag uitgevoerd met de verumvoeding van de provocatiekit of met de eigen oorspronkelijke standaardkunstvoeding (bijlage 10C).

Het doseerschema is gelijk aan het doseerschema van de DBPGVP in de 1<sup>e</sup> lijn (zie protocol D) (bijlage 11E).

#### **Symptoomscoring**

- Symptomen die optreden tijdens de provocatie worden genoteerd op het Symptoomscoreformulier voor de Open koemelkprovocatie (bijlage 15B)
- Toegediende medicatie wordt genoteerd op het Symptoomscoreformulier voor de Open provocatie (bijlage 15B).

**Staken van de provocatie** – zie protocol A voor DBPGVP in de 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> lijn

### **Afronding van de provocatie**

Bij een negatieve test wordt de patiënt geobserveerd tot 2 uur na de laatste dosis. Na afloop van de test verricht de arts een kort lichamenlijk onderzoek.

Bij vertraagde reacties thuis (zowel objectieve als subjectieve symptomen) nemen de ouders contact op en wordt het kind bij voorkeur teruggezien op het CB, of anders door de huisarts. Hierover moeten lokaal goede afspraken worden gemaakt (zie Uitgangsvraag 7). De patiënt noteert eventuele aard, tijdstip en duur van symptomen gedurende 48 uur (bijlage 16). Een toename van de Tis-score van 2 punten wordt wel als klinisch relevant beschouwd (13).

### **Beoordeling van de provocatie**

De provocatie wordt 48 uur na de laatste dosis beoordeeld als positief, negatief of onbeslist. Zowel vroege reacties (< 2 uur na inname) als vertraagde reacties (na 2 – 48 uur na inname) worden afzonderlijk geregistreerd op het Symtoomscoreformulier (bijlage 15B). Het Symtoomscoreformulier voor thuis (bijlage 16) wordt in de status opgeborgen.

De provocatie is positief bij objectieve symptomen of duidelijke aanhoudende subjectieve klachten op de laatste dosis. Ook bij 2 of 3 herhaalde aanhoudende subjectieve symptomen (zonder placeboreacties) is de provocatie positief.

De provocatie is geslaagd als, bij het uitblijven van een reactie, ten minste 75% van de laatste provocatiedosis is ingenomen.

### **Follow-up**

Bij een positieve OVP is de diagnose KMA niet gesteld. Het koemelkvrije dieet wordt voortgezet. In de 1<sup>e</sup> lijn wordt een DBPGVP uitgevoerd of en het kind wordt verwezen naar de 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> lijn voor een DBPGVP.

Bij een negatieve of onbesliste uitkomst wordt koemelk weer in het dieet van het kind geïntroduceerd volgens onderstaand schema (bijlage 17):

Dag 1: 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 2: Een mengsel van eHF en oorspronkelijke kunstvoeding in de verhouding 1:1 (bijvoorbeeld fles 180 ml = 90 ml eHF en 90 ml oorspronkelijke kunstvoeding).

Dag 4 t/m 7: Uitsluitend oorspronkelijke kunstvoeding.

De symptomen worden thuis geregistreerd op een formulier (zie bijlage 16).

Controleer na een week of melkproducten inderdaad zijn geïntroduceerd. Wanneer de klachten opnieuw optreden kan de introductie worden gestaakt en weer worden hervat als de symptomen verdwenen zijn. Als de klachten dan opnieuw optreden, wordt een verlengde provocatie gedurende meer dagen uitgevoerd (zie Protocol C). Hiervoor wordt verwezen naar de gespecialiseerde 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> lijn. De interpretatie kan moeilijk zijn. Huisarts en jeugdarts sturen elkaar bericht over de testuitslag.



## H. Doseerschema voor OVP beginnend op locatie (CB of Huisartsenpraktijk) en thuis afgemaakt (Volgend op de voorbereiding voor de provocatie voor protocollen D,E,G en H).

- Het schema is als volgt (bijlage 11F):  
Dag 1: 10 ml oorspronkelijke kunstvoeding, eventueel gevolgd door een sterk gehydrolyseerde kunstvoeding. Een half uur observatie, waarna de provocatie thuis de volgende dag wordt afgemaakt.  
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.
- Symptomen die optreden tijdens de eerste dosis die op locatie wordt gegeven worden genoteerd op het Symptoomscoreformulier OVP 1<sup>e</sup> lijn beginnend op locatie en thuis afgemaakt (bijlage 15C).
- Symptomen die optreden tijdens de provocatie thuis worden genoteerd op het Symptoomscoreformulier voor thuis, onderdeel van de patiënteninformatie (bijlage 7B).

De provocatie wordt niet door de ouders zonder overleg met de arts afgebroken.

De arts neemt na een week telefonisch contact op over het verloop van de provocatie thuis.

Beoordeling van de provocatie en follow-up: als bij protocol G.

## **Uitgangsvraag 7**

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

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 (1) en de Handreiking samenwerking huisarts Jeugdgezondheidszorg (2), 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 lichamenlijk onderzoek (zie uitgangsvraag 1) denkt aan KMA, kan worden besloten om:

- Een diagnostisch koemelkvrij dieet te adviseren en/of
- Te verwijzen naar de diëtist (zie uitgangsvraag 4);
- Te verwijzen naar de 2<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> lijn: huisarts of jeugdarts in onderling overleg, in de 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> 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.zn.nl/zn/formulieren/dieetpreparaat\\_artsenverklaring](http://www.zn.nl/zn/formulieren/dieetpreparaat_artsenverklaring). Dit 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<sup>e</sup> 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 lichamenlijk 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<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> 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<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> 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 uitgangsvraag 1);
- Het behandelplan met de verstrekte adviezen over het koemelkvrije dieet.

## Aanbevelingen

### *Communicatie tussen de hulpverleners en de ouders*

7.1. 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<sup>e</sup> lijn: huisarts of jeugdarts in onderling overleg, in de 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> 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

7.2. 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*

7.3. 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 lichamenlijk 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<sup>e</sup> lijn

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

- 7.5. Na verwijzing naar de 2<sup>e</sup> lijn heeft de kinderarts of andere medisch specialist de coördinatie van de diagnostiek van KMA
- 7.6. 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
- 7.7. 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<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> lijn: eventueel de resultaten van allergologisch onderzoek (sIgE en huidpriktests)
- 7.8. 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 uitgangsvraag 1);
  - Het behandelplan met de verstrekte adviezen over het koemelkvrije dieet

## Referenties

1. [http://www.stuurgroepondervoeding.nl/fileadmin/inhoud/eerstelij\\_n\\_thuiszorg/Toolkit/LESA\\_Ondervoeding.pdf](http://www.stuurgroepondervoeding.nl/fileadmin/inhoud/eerstelij_n_thuiszorg/Toolkit/LESA_Ondervoeding.pdf)
2. <http://lhv.artsennet.nl/Actueel/Artikel/Handreiking-Samenwerking-huisarts-en-jeugdgezondheidszorg.htm>

## 4. INDICATOREN

De indicatoren zijn tot stand gekomen volgens de Handleiding Indicator ontwikkeling van het CBO (2007) en hebben uitsluitend betrekking op de 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> lijn (ziekenhuizen).

| <b>INDICATOR 1: ONTERECHT VOORSCHRIJVEN VAN AA</b> |  |
|--|--|
| <b>Relatie tot kwaliteit</b>                       | Op basis van de huidige literatuur kunnen geen aanbevelingen worden gedaan voor de keuze tussen eHF en AA.   |
| <b>Operationalisatie</b>                           | Het percentage kinderen van alle kinderen met een vermoeden van KMA in de 2 <sup>e</sup> /3 <sup>e</sup> lijn, dat onterecht (zonder specifieke indicatie) een AA krijgt voorgeschreven. |
| <b>Teller</b>                                      | Het aantal kinderen met een vermoeden van KMA in de 2 <sup>e</sup> /3 <sup>e</sup> lijn dat onterecht (zonder specifieke indicatie) een AA krijgt voorgeschreven                         |
| <b>Noemer</b>                                      | Totaal aantal kinderen met een vermoeden van KMA in de 2 <sup>e</sup> /3 lijn dat een eHF of AA krijgt voorgeschreven  |
| <b>Inclusiecriteria</b>                            | Kinderen van 0-18 jaar met een initieel vermoeden van KMA en een voorgeschreven eHF of AA  |
| <b>Streefwaarde</b>                                | 0 %  |
| <b>Type indicator</b>                              | Proces   |
| <b>Kwaliteitsdomein</b>                            | Effectiviteit, doelmatigheid   |

### **Effectiviteit:**

Op basis van de huidige literatuur kunnen geen aanbevelingen worden gedaan voor de keuze tussen eHF en AA, behoudens in enkele uitzonderlijke situaties, zoals weer-gegeven in aanbevelingen 2.3. en 2.4.

### **Doelmatigheid:**

Het onnodig voorschrijven van dure AA.

**Doel van de indicator:** voorkomen van onnodig voorschrijven van dure AA bij het vermoeden van KMA, conform aanbevelingen 2.1 – 2.5 van de richtlijn:

### **Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg:**

Er zijn op dit moment geen gegevens beschikbaar over het voorschrijfgedrag van kinderartsen ten aanzien van AA en eHF. De praktijk laat zien het de keuze voor eHF of AA is gebaseerd op persoonlijke voorkeuren, klinische ervaringen en beïnvloeding door de industrie, en dat regionaal veel AA wordt voorgeschreven.

### **Mogelijkheden tot verbetering:**

Onnodig voorschrijfgedrag van AA kan door naleving van de richtlijn worden voorkomen, en voorkomt onnodig vaak veranderen van voorgeschreven voeding.

**Validiteit:**

Uit het voorschrijfgedrag van eHF en AA door kinderartsen kan blijken in hoeverre het onnodig voorschrijven van dure AA plaatsvindt.

**Betrouwbaarheid:**

De betrouwbaarheid is afhankelijk van adequate registratie.

**Discriminerend vermogen:**

Uit het voorschrijfgedrag van eHF en AA door kinderartsen kan blijken in hoeverre de richtlijn wordt nageleefd.

**Minimale bias/beschrijving relevante case-mix:**

Problemen ten gevolge van variatie in case-mix zijn niet te verwachten.

**Registreerbaarheid/Haalbaarheid registratie/tijdsinvestering:**

Gegevens over het voorschrijven van eHF of AA moeten eenvoudig in het EPD opvraagbaar zijn. De indicator heeft een lage registratielast.

**Ongewenste effecten:**

Mogelijk wordt de noodzaak voor gebruik van AA aan een beperkte groep kinderen niet onderkend, waardoor onder-behandeling ontstaat of onnodig langdurige diagnostiek door wisseling van voedingen.

**Referenties:**

Richtlijn Diagnostiek van Koemelkallergie bij Kinderen in Nederland. Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, 2012.

## INDICATOR 2: TIJDIGE DBPGVP

|                              |  |
|------------------------------|--|
| <b>Relatie tot kwaliteit</b> | In het algemeen wordt aangenomen dat de diagnose KMA het meest betrouwbaar kan worden gesteld met de DBPGVP.   |
| <b>Operationalisatie</b>     | Het percentage kinderen van alle kinderen met een vermoeden van KMA in de 2 <sup>e</sup> /3 <sup>e</sup> lijn met een diagnostisch koemelkvrij dieet én een sterke afname van in tabel 1 genoemde symptomen binnen 4 tot 6 weken, dat binnen 6 weken tot 3 maanden een DBPGVP ondergaat voor de initiële diagnose KMA. |
| <b>Teller</b>                | Het aantal kinderen met een vermoeden van KMA in de 2 <sup>e</sup> /3 <sup>e</sup> lijn met een diagnostisch koemelkvrij dieet en een sterke afname van symptomen, dat binnen 6 weken tot 3 maanden een DBPGVP ondergaat voor de initiële diagnose KMA.  |
| <b>Noemer</b>                | Totaal aantal kinderen met een vermoeden van KMA in de 2 <sup>e</sup> /3 <sup>e</sup> lijn met een sterke afname van symptomen   |
| <b>Inclusiecriteria</b>      | Kinderen van 0-18 jaar met een initieel vermoeden van KMA  |
| <b>Streefwaarde</b>          | 100 %  |
| <b>Type indicator</b>        | Proces   |
| <b>Kwaliteitsdomein</b>      | Effectiviteit, doelmatigheid, tijdigheid   |

### **Effectiviteit en doelmatigheid:**

In het algemeen wordt aangenomen dat de diagnose KMA het meest betrouwbaar kan worden gesteld met de DBPGVP. Hiermee wordt het onterecht stellen van de diagnose KMA voorkomen.

### **Tijdigheid:**

Door tijdig, dus binnen 6 weken tot 3 maanden na aanvang van een diagnostisch koemelkvrij dieet, een DBPGVP uit te voeren, wordt de diagnose KMA tijdig gesteld of verworpen.

### **Doel van de indicator:**

Voorkomen van het onterecht stellen van de diagnose KMA en het onnodig volgen van een koemelkvrij dieet met gebruik van dure eHF of AA.

### **Achtergrond en variatie in kwaliteit van zorg:**

Op dit moment worden in meer dan 40 ziekenhuizen in Nederland DBPGVP's uitgevoerd. OVP's worden ook nog toegepast. Door deze richtlijn wordt de DBPGVP de standaard voor de diagnostiek van KMA.

### **Mogelijkheden tot verbetering:**

Het stellen van de diagnose KMA zonder het uitvoeren van een DBPGVP kan door naleving van de richtlijn worden voorkomen.



**Validiteit:**

Door na te gaan hoe vaak kinderartsen DBPGVP's uitvoeren kan worden nagegaan in hoeverre de diagnose KMA betrouwbaar wordt gesteld.

**Betrouwbaarheid:**

De betrouwbaarheid is afhankelijk van adequate registratie.

**Discriminerend vermogen:**

Door na te gaan hoe vaak kinderartsen DBPGVP's uitvoeren kan worden nagegaan in hoeverre de richtlijn wordt nageleefd.

**Minimale bias/beschrijving relevante case-mix:**

Problemen ten gevolge van variatie in case-mix zijn niet te verwachten, tenzij de (ouders van) de patiënt niet gemotiveerd zijn voor deelname aan DBPGVP. Dit kan worden voorkomen door eHF alleen te vergoeden als er een DBPGVP heeft plaatsgevonden.

**Registreerbaarheid/Haalbaarheid registratie/tijdsinvestering:**

Gegevens over het uitvoeren van een DBPGVP moeten eenvoudig in het EPD opvraagbaar zijn. De indicator heeft een lage registratielast.

**Ongewenste effecten:**

Mogelijk wordt bij een beperkte groep kinderen een DBPGVP onnodig snel uitgevoerd om de diagnose te stellen, terwijl andere behandelopties omwille van het kind en de ouders op dat moment voorrang genieten, zoals de introductie van bijvoeding of het creëren van rust na een periode van onrust, onzekerheid en slaapgebrek bij het kind en de ouders.

**Referenties:**

Richtlijn Diagnostiek van Koemelkallergie bij Kinderen in Nederland. Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde, 2012.

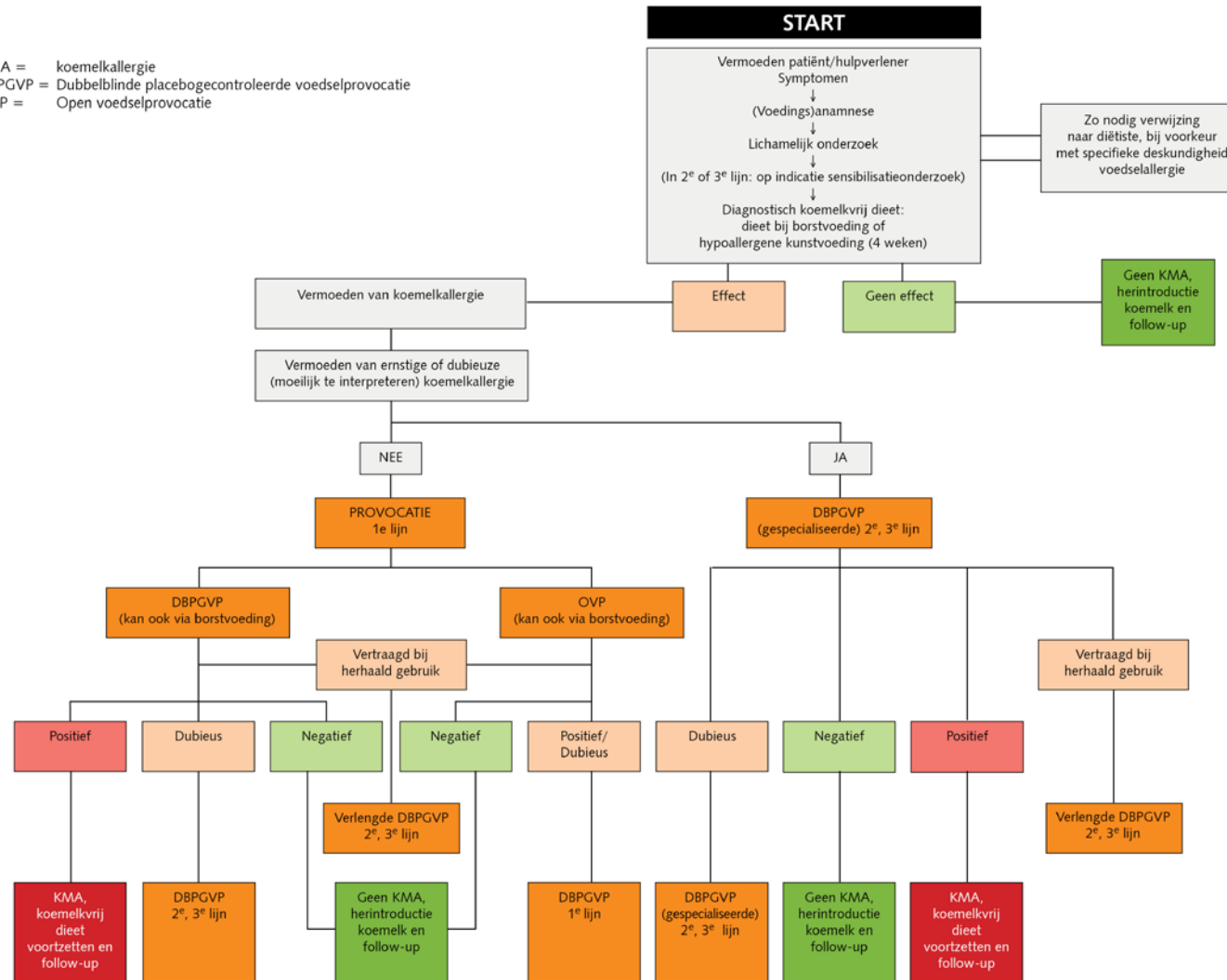
## 5. AANBEVELINGEN VOOR ONDERZOEK

De richtlijnwerkgroep 'Diagnostiek van koemelkallergie in Nederland heeft tijdens het ontwikkelen van de richtlijn vastgesteld dat er op basis van de uitgangsvragen hiaten in kennis zijn op de hieronder genoemde terreinen. Goed opgezette wetenschappelijke studies, waaronder RCT's zijn noodzakelijk om de diagnostiek van KMA sneller, eenduidiger en meer evidence-based te laten verlopen. De meeste onderwerpen worden eveneens in de DRACMA (1) genoemd als onderwerp voor nader onderzoek.

- Identificatie van patiëntprofielen voor het vermoeden van KMA met directe reacties;
- Identificatie van patiëntprofielen voor het vermoeden van KMA met vertraagde reacties;
- Rol van koemelkallergie bij constitutioneel eczeem, huilbabies, krampen, reflux en obstipatie;
- De diagnostische waarde van de (voedings)anamnese bij het vermoeden van KMA;
- De bijdrage van de diëtist in de diagnostische fase van KMA;
- De effectiviteit van eHF-C, eHF-W en AA in de diagnostische en behandelfase in subpopulaties van patiënten met KMA;
- De effectiviteit van SFin de diagnostische fase van KMA;
- Verschillen in uitkomsten bij verschillen in provocatie protocollen voor DBPGVP's;
- Diagnostische waarde van de OVP versus de DBPGVP;
- Veiligheid van voedselprovocaties in de 1<sup>e</sup> lijn;
- Voorspellende factoren voor de ernst en drempelwaarde van KMA op verschillende leeftijden.

## 6. Bijlage 1. STROOMSCHEMA

KMA = koemelkallergie  
 DBPGVP = Dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie  
 OVP = Open voedselprovocatie



## 7.SAMENVATTING / TOELICHTING BIJ HET STROOMSCHEMA

### Overzicht van symptomen die kunnen wijzen op KMA

| Directe symptomen   | Vertraagde symptomen                            | Meest voorkomende niet-allergische oorzaken   |
|---|---|---|
| <b>Huid</b>   |   |   |
| Jeuk  | Jeuk  |   |
| Erytheem  | Erytheem  | Infectie  |
| Acute urticaria: lokaal of generaliseerd  |   | Infectie (meestal viraal), idiopathisch, contacturticaria, specifieke oorzaken zoals koude, warmte, zon en druk   |
| Acuut angio-oedeem (lippen, gelaat, rondom ogen)  | Toename van constitutioneel eczeem              | (Vluchtig) exantheem, seborrhoïsch eczeem, irritantia, temperatuurwisselingen, luchtvochtigheid, bacteriële infecties ( <i>Staphylococcus aureus</i> )  |
|   | Rash, flushing                                  | Vluchtige periorale roodheid tijdens of na het eten   |
| <b>Gastro-intestinaal</b>   |   |   |
| Angio-oedeem van lippen, tong en gehemelte  |   |   |
| Jeuk in de mond   |   |   |
| Krampende buikpijn  | Buikpijn<br>Kolieken bij zuigelingen            | Ouder-kindinteractie, refluxziekte, obstipatie, verkeerde drinktechniek, infectie, invaginatie, verzorgingsfouten: te weinig voeding  |
| Misselijkheid, spugen   | Misselijkheid, spugen                           | Voedingsfouten (te veel of te snel voeden, verkeerde voedingssamenstelling), regurgitatie, refluxziekte, invaginatie, pylorushypertrofie, pylorusstenose, infecties (o.m. urineweginfecties), aversie |
| Diarree   | Frequente stoelgang van afwijkende consistentie | Gastro-enteritis en andere infecties, coeliakie, giardiasis, cystische fibrose, voedingsfouten  |
|   | Bloed en/of slijm bij de ontlasting             | Gastro-enteritis, invaginatie, divertikel   |
|   | Obstipatie                                      | Functioneel, ziekte van Hirschsprung, voedingsfouten  |
| <b>Bovenste en onderste luchtwegen (vaak in combinatie met huid- of gastro-intestinale symptomen)</b> |   |   |
| Bovensteluchtwegklachten:<br>Jeuk aan de neus, niezen, loopneus, verstopte neus                       |   | Virale infecties  |

|  |  |  |
|--|--|--|
| (met of zonder conjunctivitis)   |  |  |
| Inspiratoire stridor (bij larynxoedeem)  |  | Virale of bacteriële infectie, aspiratie corpus alienum  |
| Lagereluchtwegklachten: hoesten, dyspneu, piepen, benauwdheid  |  | Virale of bacteriële infecties, <i>viral induced wheeze</i> , aspiratie corpus alienum   |
| <b>Cardiovasculair</b>   |  |  |
| Symptomen van anafylaxie: tachycardie, slap worden, hypotensie, acute gedragsverandering, verminderd bewustzijn en andere generaliseerde symptomen |  | Bacteriële en virale infecties (sepsis, meningitis), insectenallergie, infectie, vergiftiging, epilepsie, hypoglykemie, metabole aandoening, geneesmiddelovergevoeligheid (zeldzaam) |
| <b>Overigen</b>  |  |  |
| Voedselweigering   | Voedselweigering   | Infectie, overvoeding, psychosociale factoren  |
|  | Bleekheid en moeheid   |  |
|  | Afbuigende groei in combinatie met gastro-intestinale symptomen (met of zonder ernstig constitutioneel eczeem) | Opzoeken van de groeicurve, voedingsfouten, malabsorptie, coeliakie, giardiasis, cystische fibrose   |
|  | Huilen, onrust   | Verkeerde drinktechniek, verzorgingsfouten: te weinig voeding, te veel prikkels. Verstoord slaap-waakritme   |

### Belangrijkste symptomen die kunnen wijzen op KMA:

**Directe** symptomen van de huid (rode uitslag, jeuk, zwelling, urticaria), maag en darmen (spugen, diarree) en luchtwegen (benauwdheid, piepen, rinitis) in relatie tot de inname van koemelk en zonder andere verklaring.

**Vertraagde** symptomen, bestaande uit toename van matig tot ernstig constitutioneel eczeem (TIS-score  $\geq 3$ ), bloederige ontlasting, voedselweigering en afbuigende groei.

### Denk vooral aan KMA bij:

- Persisterende klachten waarbij twee of meer orgaansystemen zijn betrokken;
- Duidelijk atopische symptomatologie (uitgebreid constitutioneel eczeem, hooikoorts, astma, vooral bij jonge kinderen en bij een anamnese van directe reacties op andere voedingsmiddelen);
- Zuigelingen en jonge kinderen met matig tot ernstig constitutioneel eczeem, direct reagerend op koemelk met urticaria, erytheem, jeuk of andere acute klachten;
- Symptomen die direct na het gebruik van koemelk ontstaan;
- Reproduceerbare symptomen die bij herhaling optreden na inname van koemelk;
- Het ontstaan van allergische symptomen bij de overgang van borstvoeding naar kunstvoeding (expert opinion);
- Het voortbestaan van de klachten ondanks adequate maatregelen, terwijl er geen andere verklaring voor de klachten is (expert opinion).

### **Overweeg ook de mogelijkheid van KMA bij patiënten:**

- Met persisterend matig (Three Item Severity Score = TIS-score 3-5) tot ernstig (TIS-score  $\geq 6$ ) constitutioneel eczeem, niet adequaat onder controle te krijgen m.b.v. lokale corticosteroiden van klasse 2 of 3 (d.w.z. terugkerend zonder andere uitlokkende factoren ondanks adequate behandeling gedurende een paar weken en goede therapietrouw);
- Met persisterende refluxziekte die niet adequaat reageert op adequate behandeling, d.w.z. verdikken van de voeding of zuurremmende medicatie, afhankelijk van het klachtenpatroon op medicamenteuze behandeling;
- Met persisterende chronische gastro-intestinale symptomen, inclusief obstipatie.

In de (**voeding**)**sanamnese** worden de volgende factoren nagevraagd als de klinische symptomen wijzen op de mogelijkheid van KMA (verwijs zo nodig naar een diëtist met aandachtsgebied voedselovergevoeligheid):

- Andere atopische symptomen bij het kind: constitutioneel eczeem, allergische rinoconjunctivitis, allergisch astma;
- Gezinsanamnese betreffende atopie: voedselallergie, constitutioneel eczeem, allergische rinoconjunctivitis en allergisch astma bij ouders en broers en zussen.
- Factoren gerelateerd aan de inname van koemelk:
  - De hoeveelheid ingenomen koemelk en/of de hoeveelheid en exacte aard van het ingenomen voedingsmiddel (bij samengestelde producten);
  - Leeftijd bij aanvang van de symptomen;
  - Het tijdsinterval tussen inname en symptomen ;
  - Ernst en duur van de reactie;
  - Plaats waar de reactie optreedt (school, thuis enz.);
  - Reproduceerbaarheid van de symptomen;
  - Eetgewoonten (vegetarisme, religie);
  - Dieetverleden, vervangende kunstvoeding of dieet tijdens borstvoeding en het resultaat;
  - Gebruik van medicatie voor deze symptomen;
  - Volwaardigheid en evenwichtigheid van de voeding.

### **Sensibilisatieonderzoek**

In de 1<sup>e</sup> lijn wordt een sIgE-bepaling voor koemelk of een 'screeningtest voor voedselallergenen' (een IgE-bepaling voor een mix van voedingsbestanddelen) afgeraden.

In de 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> lijn kan sensibilisatieonderzoek op indicatie worden uitgevoerd bij kinderen met een vermoeden van IgE-gemedieerde KMA, dus meestal directe symptomen, maar niet als indicator voor de aanwezigheid van KMA.

### **Diagnostisch koemelkvrij dieet**

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

Uitsluitend in de 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> lijn: Bij een beperkte groep kinderen met een sterk vermoeden van KMA en 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.

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

*Borstvoeding:* De moeder volgt een koemelkvrij dieet voor ten minste 4 weken. Overige sterk allergene voedingsmiddelen worden niet weggelaten door de moeder. Zuivelproducten kunnen worden vervangen door calciumverrijkte rijstemelk, maar niet door sojaproducten in de diagnostische fase.

**Verwijs zogende moeders naar een diëtist** (bij voorkeur iemand met specifieke deskundigheid in voedselallergie:

- Als een diagnostisch koemelkvrij dieet wordt gestart voor langer dan 4 weken;
- Als er twijfel is over de volwaardigheid van het huidige dieet van de moeder;
- Als de moeder ongewenst gewicht verliest of als de borstvoeding terugloopt (naast overige 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.

**Verwijzing 2<sup>e</sup> lijn tijdens eliminatiefase:**

Bij complexe problematiek wordt verwezen naar de gespecialiseerde 2<sup>e</sup> lijn of 3<sup>e</sup> lijn met aandachtsgebied voedselallergie.

**Effect koemelkvrij dieet**

Als de klachten na 4 weken niet sterk zijn afgenomen kan koemelk weer worden geïntroduceerd in het dieet.

Een voedselprovocatie moet worden voorafgegaan door een koemelkvrij dieet gedurende 4 weken resulterend in het verdwijnen of een sterke afname van de symptomen.

**Provocaties in de 1<sup>e</sup> lijn (huisartsenpraktijk en CB)**

In de 1<sup>e</sup> lijn worden uitsluitend laagrisicoprovocaties met koemelk uitgevoerd.

**Exclusiecriteria voor provocaties in de 1<sup>e</sup> lijn worden strikt toegepast. Deze kinderen worden verwezen naar de 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> lijn:**

Kinderen met een verhoogd risico op ernstige reacties, namelijk

1. Ernstige en levensbedreigende reacties na ingestie van of contact met koemelk:
  - anafylactische reactie van Muellerstadium 3 of 4;
  - ademhalingsproblemen zoals astmatische klachten, stridor bij inademen, zwelling in de keel etc.;
  - wegraken of shock;
  - ernstige gastro-intestinale klachten bij ingestie;
2. Andere dan in Tabel 1 genoemde symptomen;
3. Angio-oedeem;
4. Astma-achtige klachten; gebruik van onderhoudsmedicatie of regelmatig of recent (korter dan 6 weken geleden) gebruik van Ventolin vanwege bronchusobstructie;

5. Ernstig constitutioneel eczeem met TIS-score  $\geq 6$ , niet adequaat onder controle te krijgen m.b.v. lokale corticosteroïden klasse 2 of 3 (d.w.z. terugkerend constitutioneel eczeem na het staken van de behandeling gedurende een paar weken, zonder andere uitlokkende factoren en met goede therapietrouw);

*Overige redenen:*

6. Late reacties bij herhaalde inname, of onduidelijke reacties;
7. Ouders die niet in staat of bereid zijn tot het doorlopen van het gehele traject;
8. Ouders die zich niet willen conformeren aan de uitslag van de test;
9. Kinderen ouder dan 1 jaar (op het CB) voor de initiële diagnostiek.

Voor de diagnostiek van KMA in de 1<sup>e</sup> lijn wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de **DBPGVP**. Bij een positieve test is de diagnose KMA gesteld. Als een DBPGVP in de 1<sup>e</sup> lijn niet haalbaar is wordt als op een na beste test de OVP uitgevoerd. Bij een negatieve test is de diagnose KMA verworpen. Bij een positieve OVP is de diagnose nog niet gesteld.

Alleen in huisartsenpraktijken en op grotere CB's, waar aan de voorwaarden wordt voldaan om provocaties veilig uit te voeren, worden **laagrisico DBPGVP's en OVP's op locatie** uitgevoerd. Op deze CB's komen antihistamica en epinefrine auto injectoren beschikbaar. Deze voorwaarden zijn:

1. De patiënt wordt geobserveerd tot 2 uur na de laatste dosis, en kan adequaat worden behandeld bij eventuele allergische reacties;
2. Men beschikt over ervaren personeel;
3. Er is adequate honorering voor het uitvoeren van provocatie onderzoek op het CB of in de huisartsenpraktijk;
4. Er wordt voor de testvoeding gebruik gemaakt van kant-en-klare provocatiekits;
5. Het kind kan bij late reacties buiten kantooruren door de jeugdarts, huisartsenpost of spoedeisende hulp worden gezien. Hiervoor worden lokale afspraken gemaakt.

OVP's (als op een na beste test) in de 1<sup>e</sup> lijn kunnen ook, geïnitieerd door alle CB's, ten dele thuis worden uitgevoerd na een goede instructie aan de ouder t.a.v. observatie en notitie van eventuele symptomen. DBPGVP's worden niet thuis uitgevoerd.

### **Provocaties in de 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> lijn**

**Hoogrisicoprovocaties** met koemelk zijn voorbehouden aan ervaren 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> lijns centra, waar aan de benodigde veiligheidseisen wordt voldaan. Hoogrisicoprovocaties zijn provocaties bij kinderen met anafylactische reacties in het verleden of met twee van de volgende kenmerken: (neiging) tot astma, kinderen ouder dan 5 jaar en anamnestiche reacties op geringe hoeveelheden koemelk.

In de 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> 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.

Voor de (initiële) diagnostiek van KMA in de 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> lijn wordt zoveel mogelijk gebruik gemaakt van de **DBPGVP**. Bij een positieve test is de diagnose KMA gesteld.



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.

## **OVERZICHT BEHORENDE BIJLAGEN BIJ DE VOEDSELPROVOCATIES**

### DBPGVP in de 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> lijn:

Bijlage 2: Aanvraag van de koemelk provocatie (in te vullen door de arts)

Bijlage 4: Informatie voor ouders en patiënten.

Bijlage 10A: Aanvraag bereiding testvoeding met provocatiekit

Of

Bijlage 10B: Aanvraag bereiding testvoeding (melk in rijstemelk)

Bijlage 11A: Doseerschema provocatiekit

Of

Bijlage 11B: Doseerschema melk in rijstemelk

Bijlage 12: Voorbereiding van de koemelkprovocatie

Bijlage 14A: Symptoomscore en follow-up DBPGVP

Bijlage 16: Symptoomscoreformulier voor thuis (voor 48 uur na de provocatie)

Bijlage 17A: Thuisintroductieschema bij negatieve provocatie

Bijlage 18: Verlengde dubbelblinde placebogecontroleerde provocatie met koemelk

### OVP in de 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> lijn:

Bijlage 2: Aanvraag provocatie (in te vullen door de arts)

Bijlage 6: Informatie voor ouders en patiënten

Bijlage 10C: Aanvraag bereiding testvoeding met provocatiekit

Bijlage 11C: Doseerschema

Bijlage 12: Voorbereiding van de koemelkprovocatie

Bijlage 15A: Symptoomscore en follow-up OVP

Bijlage 16: Symptoomscoreformulier voor thuis (voor 48 uur na de provocatie)

Bijlage 17A: Thuisintroductieschema bij negatieve provocatie

### DBPGVP in de 1<sup>e</sup> lijn

Bijlage 3: Aanvraag provocatie (in te vullen door de arts)

Bijlage 5: Informatie voor ouders en patiënten

Bijlage 5A: Medicatie die moet worden gestaakt (voor de arts)

Bijlage 10A: Aanvraag bereiding testvoeding met provocatiekit

Bijlage 11D: Doseerschema provocatiekit

Bijlage 13: Voorbereiding van de koemelkprovocatie

Bijlage 14B: Symptoomscore en follow-up DBPGVP

Bijlage 16: Symptoomscoreformulier voor thuis (voor 48 uur na de provocatie)

Bijlage 17B: Thuisintroductieschema bij negatieve provocatie

#### DBPGVP bij borstvoeding in de 1<sup>e</sup> lijn:

- Bijlage 3: Aanvraag provocatie (in te vullen door de arts)
- Bijlage 5A: Medicatie die moet worden gestaakt (voor de arts)
- Bijlage 8: Patiënten informatie
- Bijlage 10A: Aanvraag bereiding testvoeding met provocatiekit
- Bijlage 13: Voorbereiding van de koemelkprovocatie
- Bijlage 14A: Symptoomscore en follow-up DBPGVP
- Bijlage 16: Symptoomscoreformulier voor thuis (voor 48 uur na de provocatie)

#### OVP bij borstvoeding in de 1<sup>e</sup> lijn:

- Bijlage 5A. Medicatie die moet worden gestaakt (voor de arts)
- Bijlage 9: Open provocatie met koemelk bij borstvoeding in de 1<sup>e</sup> lijn. Informatie voor de ouders
- Bijlage 19: Richtlijnen voor een koemelkvrij dieet bij borstvoeding

#### OVP in de 1<sup>e</sup> lijn (op locatie uitgevoerd)

- Bijlage 3: Aanvraag provocatie (in te vullen door de arts)
- Bijlage 5A. Medicatie die moet worden gestaakt (voor de arts)
- Bijlage 7A: Informatie voor patiënten
- Bijlage 10C: Aanvraag bereiding testvoeding met provocatiekit of eigen oorspronkelijke standaardvoeding
- Bijlage 11E: Doseerschema provocatiekit of eigen oorspronkelijke standaardvoeding
- Bijlage 13. Voorbereiding van de koemelkprovocatie
- Bijlage 15B: Symptoomscore en follow-up OVP
- Bijlage 16: Symptoomscoreformulier voor thuis (voor 48 uur na de provocatie)
- Bijlage 17B: Thuisintroductieschema bij negatieve provocatie

#### OVP in de 1<sup>e</sup> lijn (beginnend op locatie en thuis afgemaakt)

- Bijlage 3: Aanvraag provocatie (in te vullen door de arts)
- Bijlage 5A. Medicatie die moet worden gestaakt (voor de arts)
- Bijlage 7B: Informatie voor patiënten
- Bijlage 11F: Doseerschema standaardkunstvoeding beginnend op locatie en thuis afgemaakt
- Bijlage 13. Voorbereiding van de koemelkprovocatie
- Bijlage 15C. Symptoomscore OVP 1<sup>e</sup> lijn beginnend op locatie en thuis afgemaakt



**Type testvoeding**

- Provocatie voeding Nutramigen (te gebruiken als het kind Nutramigen gebruikt)
- Provocatie voeding Nutilon Pepti (te gebruiken als het kind Nutrilon Pepti of Friso oPep gebruikt)
- Provocatie voeding Friso Allergy Care (te gebruiken als het kind Friso Allergy Care gebruikt)
- Provocatie voeding Neocate (te gebruiken als het kind Neocate of Nutramigen AA gebruikt)

**Patiënteninformatie**

- Ouders gaan akkoord, de ouders hebben de patiënteninformatie ontvangen.
- Ouders niet akkoord, reden .....

### Bijlage 3

## AANVRAAG VAN DE KOEMELKPROVOCATIE (IN TE VULLEN DOOR DE ARTS)

### 1<sup>E</sup> LIJN

#### Patiëntgegevens:

Naam: .....

BSNnummer: .....

Geboortedatum: .....

Naam aanvragend arts: .....

#### Reden aanvraag koemelk provocatie

- 0 Nog nooit koemelk gehad
- 0 Huilen, onrust
- 0 Huidklachten, namelijk .....
- 0 Darmklachten, namelijk .....
- 0 Luchtwegklachten, namelijk .....
- 0 Anders, namelijk .....
  
- 0 Er is voldaan aan de exclusiecriteria voor provocatie in de 1<sup>e</sup> lijn, er is namelijk geen sprake van :
  1. Ernstige en levensbedreigende reacties na ingestie van of contact met koemelk:
    - anafylactische reactie van Muellerstadium 3 of 4;
    - ademhalingsproblemen zoals astmatische klachten, stridor bij inademen, zwelling in de keel etc.;
    - wegraken of shock;
    - ernstige gastro-intestinale klachten bij ingestie;
  2. Andere dan in Tabel 1 genoemde symptomen
  3. Angio-oedeem;
  4. Astma-achtige klachten; gebruik van onderhoudsmedicatie of regelmatig of recent (korter dan 6 weken geleden) gebruik van Ventolin vanwege bronchusobstructie;
  5. Ernstig constitutioneel eczeem met TIS-score  $\geq 6$ , niet adequaat onder controle te krijgen m.b.v. lokale corticosteroiden klasse 2 of 3 (d.w.z. terugkerend constitutioneel eczeem na het staken van de behandeling gedurende een paar weken, zonder andere uitlokkende factoren en met goede therapietrouw);
  6. Late reacties bij herhaalde inname of onduidelijke reacties;
  7. Ouders die niet in staat of bereid zijn tot het doorlopen van het gehele traject en
  8. Zich niet willen conformeren aan de uitslag van de test;
  9. Kinderen ouder dan 1 jaar (op het CB) voor de initiële diagnostiek.

**Type koemelkprovocatie**

- Dubbelblinde placebogecontroleerde provocatie
- Dubbelblinde placebogecontroleerde provocatie bij borstvoeding
- Open provocatie op locatie
- Open provocatie (op locatie gestart en thuis afgemaakt)
- Te gebruiken recept: .....

**Type testvoeding**

- Provocatiekit Nutramigen (te gebruiken als het kind Nutramigen gebruikt)
- Provocatiekit Nutrilon Pepti (te gebruiken als het kind Nutrilon Pepti of FrisoPep gebruikt)
- Provocatiekit Friso Allergy Care (te gebruiken als het kind Friso Allergy Care gebruikt)
- Eigen voeding

**Patiënteninformatie**

- Ouders gaan akkoord, de ouders hebben patiënteninformatie ontvangen
- Ouders gaan niet akkoord, reden: .....

## Bijlage 4

### **DUBBELBLINDE PLACEBOGECONTROLEERDE KOEMELKPROVOCATIE IN HET ZIEKENHUIS INFORMATIE VOOR OUDERS EN PATIËNTEN**

Omdat uw kind goed heeft gereageerd op een koemelkvrij dieet en omdat de klachten die uw kind had kunnen passen bij een koemelkallergie, denkt de arts dat uw kind mogelijk een koemelkallergie heeft. Om dit met zekerheid vast te stellen zal uw kind een dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie ondergaan. Hiervoor zal uw kind op twee verschillende dagen worden gezien in het ziekenhuis. Deze informatiebrochure is bedoeld om u voor te lichten over de voedselprovocatietest.

#### **Hoe stel je vast of er sprake is van een koemelkallergie?**

Helaas bestaat er geen eenvoudige test die aan kan geven of uw kind inderdaad een koemelkallergie heeft. Zelfs een allergietest (bloedonderzoek of huidtest) kan dit niet met zekerheid vaststellen.

De enige manier om dit zeker te weten is om een provocatietest te doen waarbij testvoeding met koemelk onder veilige omstandigheden voorzichtig aan uw kind gegeven wordt. Dit kan het beste gebeuren met de zogenaamde dubbelblinde placebogecontroleerde provocatietest.

#### **Hoelang duurt dit onderzoek**

U dient er rekening mee te houden dat het onderzoek ten minste 6 uur duurt. Als uw kind reageert, kan het zijn dat u langer moet blijven voor observatie.

#### **Hoe verlopen de dagen waarop de voedselprovocaties plaatsvinden?**

Uw kind wordt opgenomen op de kinderdagbehandeling. De verpleegkundige/dokters-assistente die voor uw kind zorgt, zal bij aanvang van de testdag zo nodig een aantal controles uitvoeren waaronder zo nodig lengte, gewicht, temperatuur, bloeddruk, pols en ademhaling. Tevens zal hij/zij een korte vragenlijst met u doornemen. De arts zal uw kind onderzoeken.

#### **Hoe verloopt een dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie?**

Uw kind bezoekt twee keer, op verschillende dagen, het ziekenhuis, waarbij uw kind testvoeding krijgt toegediend. Tijdens één van deze bezoeken is er in de testvoeding koemelk verwerkt, de andere keer niet. Zowel de arts, de verpleging, als de patiënten/ouders weten niet op welke dag de testvoeding met de koemelk, of de testvoeding zonder de koemelk (de zogenaamde placebo) wordt gegeven. Ze zijn dus “blind” voor het gegeven materiaal, vandaar de benaming “dubbelblind onderzoek”. Dit zorgt ervoor dat er zonder vooroordeel gekeken kan worden wat er gebeurt. Dit levert de meest betrouwbare resultaten op. De code van iedere voeding wordt pas na afloop van de gehele onderzoeksprocedure bekend.

Op beide dagen zal de voeding, in 6 tot 8 stappen (2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> lijn) met tussenpozen van 20 tot 30 minuten, in oplopende hoeveelheid worden toegediend. Na toediening van de laatste voeding volgt een observatieperiode van minimaal twee uur, waarin eventuele allergische reacties nog kunnen worden waargenomen

De tijd tussen de twee dagen is minimaal een week.

#### **Na de voedselprovocatie:**

48 uur na afloop van de test vragen wij u contact met ons op te nemen om te bespreken hoe het thuis is gegaan. Hiervoor maken wij een telefonische afspraak.

Wij vragen u om eventueel optredende klachten te noteren op het klachten registratie formulier dat u na de provocatie mee krijgt. Als uw kind binnen 48 uur na de provocatie duidelijke klachten krijgt vragen wij u contact op te nemen met de arts/verpleegkundige van het ziekenhuis. Deze zal u zo nodig vragen om op consult te komen.

Na de voedselprovocatie houdt u zich nog strikt aan het dieet. Na afloop van beide testdagen wordt de uitslag met u besproken. Afhankelijk van de testuitslag wordt hierna het koemelkvrije dieet voortgezet, of wordt koemelk weer gebruikt. U ontvangt hiervoor nadere mondelinge en schriftelijke richtlijnen.

**Bij twijfel, eventuele reacties thuis, of bij vragen kunt u altijd eerder contact opnemen met de arts/verpleegkundigen op tel nr. ... of bel de huisartsenpost of de spoedeisende hulp.**

#### **Wat mag uw kind wel en niet eten & drinken voorafgaand aan de voedselprovocatie?**

Voorafgaand aan de voedselprovocatie moet uw kind een strikt koemelkvrij dieet volgen. Dit is nodig om te kunnen bepalen of er een relatie bestaat tussen de provocatie en de allergische klachten. Pas na overleg met uw arts kunt u eventuele dieetwijzigingen doorvoeren. Introduceer geen nieuwe, nog niet eerder door uw kind gegeten of gedronken voedingsmiddelen vlak voor de testdag.

Gedurende 3 uur voor de provocatie verzoeken wij u uw kind niets meer te eten of te drinken te geven (behalve water). Eventueel mag een halve fles of een half ontbijt worden gebruikt.

#### **Wij verzoeken u contact op te nemen met de arts/verpleegkundigen voorafgaande aan de provocatietest wanneer uw kind één van de volgende symptomen heeft:**

- Koorts (temperatuur boven de 38°C) in de afgelopen 48 uur;
- Infecties zoals bovenste luchtweginfectie, maagdarminfecties in de afgelopen 48 uur
- Piepende ademhaling;
- Verergering van astma in de afgelopen 48 uur;
- Eczeem toename;
- Galbulten in de afgelopen 48 uur;
- Maag-darmklachten als misselijkheid, braken en diarree in de afgelopen 48 uur;
- Wanneer uw kind één van de volgende medicijnen gebruikt:
  - Antibioticagebruik voor infecties 72 uur voor aanvang van de test;
  - **Extra** gebruik van Atrovent® (=ipratropium), Berodual®, Bricanyl® (=terbutaline), Flixotide® (=fluticason), Oxis® (=formoterol), Pulmicort® (=budesonide), Qvar® (=beclomethason), Seretide® (=flixotide + salmeterol), Serevent® (=salmeterol), Symbicort® (=budesonide + formoterol), Ventolin® of Aiomir (=Salbutamol).



**Let op: wanneer uw kind bovenstaande medicatie dagelijks gebruikt, dan moet uw kind dit blijven doen. Alleen bij extra gebruik neemt u contact met ons op.**

**De volgende zaken zijn belangrijk ter voorbereiding van de provocatietest:**

- Op de dag van de test mag uw kind geen hormoonzalf of andere zalf/olie gebruiken. Hormoonzalf kan bij ernstig eczeem eventueel worden doorgebruikt.
- **3 dagen** voorafgaand aan de provocatietest mag uw kind de volgende medicatie **niet** innemen (dit kan de uitslag van de test namelijk beïnvloeden):

|                 |                    |                |              |
|-----------------|--------------------|----------------|--------------|
| Acrivastine     | Cyclizine          | Kestine®       | Periactin®   |
| Aerius®         | Cyproheptadine     | Ketotifen      | Polaramine®  |
| Alimemazine     | Desloratidine      | Levocabastine  | Primatour®   |
| Allerfre®       | Dexchlorfeniramine | Levocetirizine | Promethazine |
| Allergodil®     | Dimetindeen        | Livocab®       | Semprex®     |
| Astalin         | Diphenhydramine    | Loratidine     | Suprimal®    |
| Astemizole      | Ebastine           | Mebhydroline   | Tavegil®     |
| Atarax®         | Emadine®           | Meclozine      | Telfast®     |
| Azelastine      | Emedastine         | Mistalin®      | Terfenadine  |
| Benadryl®       | Emesafene®         | Mizolastine    | Tinset®      |
| Cetirizine      | Fenistil®          | Mizollen       | Triludan®    |
| Chloorcyclizine | Fexofenadine       | Navicalm®      | Xyzal®       |
| Cinnarizine     | Hismanal®          | Nedeltran      | Zaditen®     |
| Clematine       | Hydroxyzine        | Oxatomide      | Zyrtec®      |
| Claritine®      |                    |                |              |

**Wat zijn de risico's van een voedselprovocatie**

Hoewel er veel aandacht besteed is aan het beperken van de ernst van deze reacties, vooral door te starten met kleine hoeveelheden in opklimmende hoeveelheid bestaat er altijd een kleine kans dat er een forse reactie kan optreden. Dit is de reden dat dit onderzoek in het ziekenhuis plaats vindt en ook de reden dat er voorzorgsmaatregelen worden genomen om optredende klachten zo snel en goed mogelijk op te vangen. Soms zal de arts uit voorzorg een infuus inbrengen.

## **Bijlage 5**

### **DUBBELBLINDE PLACEBOGECONTROLEERDE KOEMELKPROVOCATIE OP HET CONSULTATIEBUREAU EN IN DE HUISARTSENPRAKTIJK INFORMATIE VOOR OUDERS EN PATIËNTEN**

Omdat uw kind goed heeft gereageerd op een koemelkvrij dieet en omdat de klachten die uw kind had kunnen passen bij een koemelkallergie, denkt de arts dat uw kind mogelijk een koemelkallergie heeft. Om dit met zekerheid vast te stellen zal uw kind een dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie ondergaan. Hiervoor zal uw kind op twee verschillende dagen worden gezien op het consultatiebureau/in de huisartsenpraktijk. Deze informatiebrochure is bedoeld om u voor te lichten over de voedselprovocatietest.

#### **Hoe stel je vast of er sprake is van een koemelkallergie?**

Helaas bestaat er geen eenvoudige test die aan kan geven of uw kind inderdaad een koemelkallergie heeft. Zelfs een allergietest (bloedonderzoek of huidtest) kan dit niet met zekerheid vaststellen.

De enige manier om dit zeker te weten is om een provocatietest te doen waarbij testvoeding met koemelk onder veilige omstandigheden voorzichtig aan uw kind gegeven wordt. Dit kan het beste gebeuren met de zogenaamde dubbelblinde placebogecontroleerde provocatietest.

#### **Hoelang duurt dit onderzoek**

U dient er rekening mee te houden dat het onderzoek ten minste 4 uur duurt. Als uw kind reageert, kan het zijn dat u langer moet blijven voor observatie.

#### **Hoe verlopen de dagen waarop de voedselprovocaties plaatsvinden?**

U komt met uw kind naar het consultatiebureau of de huisartsenpraktijk. De verpleegkundige/doktersassistente die voor uw kind zorgt, zal bij aanvang van de testdag zo nodig een aantal controles uitvoeren. Tevens zal hij/zij een korte vragenlijst met u doornemen. De arts zal uw kind onderzoeken.

#### **Hoe verloopt een dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie?**

Uw kind bezoekt twee keer, op verschillende dagen het consultatiebureau/ de huisartsenpraktijk, waarbij uw kind testvoeding krijgt toegediend. Tijdens één van deze bezoeken is er in de testvoeding koemelk verwerkt, de andere keer niet. Zowel de arts, de verpleging, als de patiënten weten niet op welke dag de testvoeding met de koemelk, of de testvoeding zonder de koemelk (de zogenaamde placebo) wordt gegeven. Ze zijn dus “blind” voor het gegeven materiaal, vandaar de benaming “dubbelblind onderzoek”. Dit zorgt ervoor dat er zonder vooroordeel gekeken kan worden wat er gebeurt. Dit levert de meest betrouwbare resultaten op. De code van iedere voeding wordt pas na afloop van de gehele onderzoeksprocedure bekend.

Op beide dagen zal de voeding, in 4 stappen met tussenpozen van 30 minuten, in oplopende hoeveelheid worden toegediend. Na toediening van de laatste voeding volgt een observatie periode van minimaal twee uur, waarin eventuele allergische reacties nog kunnen worden waargenomen.

De tijd tussen de twee dagen is minimaal een week.

### **Na de voedselprovocatie**

48 uur na afloop van de test vragen wij u contact met ons op te nemen om te bespreken hoe het thuis is gegaan. Hiervoor maken wij een telefonische afspraak.

Wij vragen u om eventueel optredende klachten te noteren op het klachten registratie formulier dat u na de provocatie mee krijgt. Als uw kind binnen 48 uur na de provocatie duidelijke klachten krijgt vragen wij u contact op te nemen met de arts/verpleegkundige van het consultatiebureau of anders de huisarts. Deze zal u zo nodig vragen om op consult te komen.

Na de voedselprovocatie houdt u zich nog strikt aan het dieet. Na afloop van beide testdagen wordt de uitslag met u besproken. Afhankelijk van de testuitslag wordt hierna het koemelkvrije dieet voortgezet, of wordt koemelk weer gebruikt. U ontvangt hiervoor nadere mondelinge en schriftelijke richtlijnen.

**Bij twijfel, eventuele reacties thuis, of bij vragen kunt u altijd eerder contact opnemen met de arts/verpleegkundigen op tel nr. ... of bel de huisarts of de huisartsenpost.**

### **Wat mag uw kind wel en niet eten & drinken voorafgaand aan de voedselprovocatie?**

Voorafgaand aan de voedselprovocatie moet uw kind een strikt koemelkvrij dieet volgen. Dit is nodig om te kunnen bepalen of er een relatie bestaat tussen de provocatie en de allergische klachten. Pas na overleg met uw arts kunt u eventuele dieetwijzigingen doorvoeren. Introduceer geen nieuwe, nog niet eerder door uw kind gegeten of gedronken voedingsmiddelen vlak voor de testdag.

Gedurende 3 uur voor de provocatie verzoeken wij u uw kind niets meer te eten of te drinken te geven (behalve water). Eventueel mag een halve fles of een half ontbijt worden gebruikt.

### **Wij verzoeken u contact op te nemen met de arts/verpleegkundigen voorafgaande aan de provocatietest wanneer uw kind één van de volgende symptomen heeft:**

- Koorts (temperatuur boven de 38°C) in de afgelopen 48 uur
- Infecties zoals bovenste luchtweginfectie, maagdarminfecties in de afgelopen 48 uur
- Piepende ademhaling
- Verergering van astma in de afgelopen 48 uur
- Eczeem toename
- Galbulten in de afgelopen 48 uur
- Maag-darmklachten als misselijkheid, braken en diarree in de afgelopen 48 uur
- Wanneer uw kind één van de volgende medicijnen gebruikt:
  - Antibioticagebruik voor infecties 72 uur voor aanvang van de test

### **De volgende zaken zijn belangrijk ter voorbereiding van de provocatietest:**

- Op de dag van de test mag uw kind geen hormoonzalf of andere zalf/olie gebruiken;

**3 dagen** voorafgaand aan de provocatietest mag uw kind bepaalde medicatie **niet** innemen (dit kan de uitslag van de test namelijk beïnvloeden): Overleg hierover met uw arts;

- Op de provocatie dag zelf: een eigen fles met speen meenemen.

**Wat zijn de risico's van een voedselprovocatie?**

Omdat kinderen met een verhoogde kans op ernstige reacties niet buiten het ziekenhuis worden geprovoceerd, is de kans op een ernstige allergische reactie erg klein. Om toch onnodig heftige reacties te voorkomen, wordt de melk in opklimmende hoeveelheid gegeven, waarbij wordt begonnen met heel geringe hoeveelheden.

## Bijlage 5A

### (VOOR DE ARTS). MEDICATIE DIE MOET WORDEN GESTAAKT VOORAFGAANDE AAN DE PROVOCATIE

- Op de dag van de test geen hormoonzalf of andere zalf/olie laten gebruiken.
- **3 dagen** voorafgaand aan de provocatietest onderstaande medicatie **niet** laten innemen (dit kan de uitslag van de test namelijk beïnvloeden)

|                 |                    |                |              |
|-----------------|--------------------|----------------|--------------|
| Acrivastine     | Cyclizine          | Kestine®       | Periactin®   |
| Aerius®         | Cyproheptadine     | Ketotifen      | Polaramine®  |
| Alimemazine     | Desloratidine      | Levocabastine  | Primatour®   |
| Allerfre®       | Dexchlorfeniramine | Levocetirizine | Promethazine |
| Allergodil®     | Dimetindeen        | Livocab®       | Semprex®     |
| Astalin         | Diphenhydramine    | Loratidine     | Suprimal®    |
| Astemizole      | Ebastine           | Mebhydroline   | Tavegil®     |
| Atarax®         | Emadine®           | Meclozine      | Telfast®     |
| Azelastine      | Emedastine         | Mistalin®      | Terfenadine  |
| Benadryl®       | Emesafene®         | Mizolastine    | Tinset®      |
| Cetirizine      | Fenistil®          | Mizollen       | Triludan®    |
| Chloorcyclizine | Fexofenadine       | Navicalm®      | Xyzal®       |
| Cinnarizine     | Hismanal®          | Nedeltran      | Zaditen®     |
| Clematine       | Hydroxyzine        | Oxatomide      | Zyrtec®      |
| Claritine®      |                    |                |              |

## Bijlage 6

### **OPEN PROVOCATIE MET KOEMELK IN HET ZIEKENHUIS INFORMATIE VOOR OUDERS EN PATIËNTEN**

Omdat uw kind goed heeft gereageerd op een koemelkvrij dieet en omdat de klachten die uw kind had kunnen passen bij een koemelkallergie, denkt de arts dat uw kind mogelijk een koemelkallergie heeft. Om dit met meer waarschijnlijkheid vast te stellen zal uw kind een open voedselprovocatie met koemelk ondergaan. Hiervoor zal uw kind op een afgesproken dag worden gezien in het ziekenhuis. Deze informatiebrochure is bedoeld om u voor te lichten over de voedselprovocatietest.

#### **Hoe stel je vast of er sprake is van een koemelkallergie?**

Het doel van de provocatietest is te onderzoeken of er sprake is van een allergie. Eerst wordt een koemelkvrij dieet gevolgd. Als de allergische klachten hierdoor verdwijnen wordt koemelk nu opnieuw toegediend om vast te stellen of koemelkallergie waarschijnlijk is. Ook kan het zijn dat uw kind nog nooit koemelk heeft gehad. Ook in dat geval wordt met de test vastgesteld of het waarschijnlijk is dat uw kind een koemelkallergie heeft. Toch kan met deze Open test de diagnose koemelkallergie niet in alle gevallen met honderd procent zekerheid worden gesteld. Helaas bestaat er geen eenvoudige test die aan kan geven of uw kind inderdaad een koemelkallergie heeft. Zelfs een allergietest (bloedonderzoek of huidtest) kan dit niet met zekerheid vaststellen. De enige manier om dit zeker te weten is om een provocatietest te doen waarbij testvoeding met koemelk onder veilige omstandigheden voorzichtig aan uw kind gegeven wordt. Dit kan het beste gebeuren met de zogenaamde dubbelblinde placebogecontroleerde provocatietest. Het kan dus zo zijn dat als uw kind in deze open test reageert, er alsnog een dubbelblinde test moet plaatsvinden om de diagnose met zekerheid te kunnen stellen. Als uw kind hiervoor in aanmerking komt zal de arts u hierover informeren.

#### **Hoelang duurt dit onderzoek**

U dient er rekening mee te houden dat het onderzoek ten minste 6 uur duurt. Als uw kind reageert, kan het zijn dat u langer moet blijven voor observatie.

#### **Hoe verloopt een open voedselprovocatie?**

Uw kind wordt opgenomen op de kinderdagbehandeling. De verpleegkundige/doktersassistente die voor uw kind zorgt, zal bij aanvang van de testdag zo nodig een aantal controles uitvoeren waaronder zo nodig lengte, gewicht, temperatuur, bloeddruk, pols en ademhaling. Tevens zal hij/zij een korte vragenlijst met u doornemen. De arts zal uw kind onderzoeken.

Uw kind krijgt in oplopende hoeveelheden testvoeding toegediend, waarin koemelk is verwerkt.

De voeding zal in 6 tot 8 stappen met tussenpozen van 20 tot 30 minuten, in oplopende hoeveelheid worden toegediend. Na toediening van de laatste voeding volgt een observatieperiode van minimaal twee uur, waarin eventuele allergische reacties nog kunnen worden waargenomen.

### **Na de voedselprovocatie**

48 uur na afloop van de test vragen wij u contact met ons op te nemen om te bespreken hoe het thuis is gegaan. Hiervoor maken wij een telefonische afspraak.

Wij vragen u om eventueel optredende klachten te noteren op het klachten registratie formulier dat u na de provocatie mee krijgt. Als uw kind binnen 48 uur na de provocatie duidelijke klachten krijgt vragen wij u contact op te nemen met de arts/verpleegkundige van het ziekenhuis. Deze zal u zo nodig vragen om op consult te komen.

Na de voedselprovocatie houdt u zich nog strikt aan het dieet. Na afloop van de test wordt de uitslag met u besproken. Afhankelijk van de testuitslag wordt hierna het koemelkvrije dieet voortgezet, of wordt koemelk weer gebruikt. U ontvangt hiervoor nadere mondelinge en schriftelijke richtlijnen.

**Bij twijfel, eventuele reacties thuis, of bij vragen kunt u altijd eerder contact opnemen met de arts/verpleegkundigen op tel nr. ... of bel de huisartsenpost of de spoedeisende hulp.**

### **Wat mag uw kind wel en niet eten & drinken voorafgaand aan de voedselprovocatie?**

Voorafgaand aan de voedselprovocatie moet uw kind een strikt koemelkvrij dieet volgen. Dit is nodig om te kunnen bepalen of er een relatie bestaat tussen de provocatie en de allergische klachten. Pas na overleg met uw arts kunt u eventuele dieetwijzigingen doorvoeren. Introduceer geen nieuwe, nog niet eerder door uw kind gegeten of gedronken voedingsmiddelen vlak voor de testdag.

Gedurende 3 uur voor de provocatie verzoeken wij u uw kind niets meer te eten of te drinken te geven (behalve water). Eventueel mag een halve fles of een half ontbijt worden gebruikt.

### **Wij verzoeken u contact op te nemen met de arts/verpleegkundigen voorafgaande aan de provocatietest wanneer uw kind één van de volgende symptomen heeft:**

- Koorts (temperatuur boven de 38°C) in de afgelopen 48 uur;
- Infecties zoals bovenste luchtweginfectie, maagdarminfectie in de afgelopen 48 uur;
- Piepende ademhaling;
- Verergering van astma in de afgelopen 48 uur;
- Eczeem toename;
- Galbulten in de afgelopen 48 uur;
- Maag-darmklachten als misselijkheid, braken en diarree in de afgelopen 48 uur;
- Wanneer uw kind één van de volgende medicijnen gebruikt:
  - Antibioticagebruik voor infecties 72 uur voor aanvang van de test
  - **Extra** gebruik van Atrovent® (=ipratropium), Berodual®, Bricanyl® (=terbutaline), Flixotide® (=fluticason), Oxis® (=formoterol), Pulmicort® (=budesonide), Qvar® (=beclomethason), Seretide® (=flixotide + salmeterol), Serevent® (=salmeterol), Symbicort® (=budesonide + formoterol), Ventolin® of Airomir (=Salbutamol).

**Let op: wanneer uw kind bovenstaande medicatie dagelijks gebruikt, dan moet uw kind dit blijven doen. Alleen bij extra gebruik neemt u contact met ons op.**

**De volgende zaken zijn belangrijk ter voorbereiding van de provocatietest:**

- Op de dag van de test mag uw kind geen hormoonzalf of andere zalf/olie gebruiken. Hormoonzalf kan bij ernstig eczeem eventueel worden doorgebruikt.
- **3 dagen** voorafgaand aan de provocatietest mag uw kind bepaalde medicatie niet innemen (dit kan de uitslag van de test namelijk beïnvloeden): Overleg hierover met uw arts;
- Op de provocatie dag zelf: een eigen fles met speen meenemen.

**Wat zijn de risico's van een voedselprovocatie?**

Hoewel er veel aandacht besteed is aan het beperken van de ernst van deze reacties, vooral door te starten met kleine hoeveelheden in opklimmende hoeveelheid bestaat er altijd een kleine kans dat er een forse reactie kan optreden. Dit is de reden dat dit onderzoek in het ziekenhuis plaats vindt en ook de reden dat er voorzorgsmaatregelen worden genomen om optredende klachten zo snel en goed mogelijk op te vangen. Soms zal de arts uit voorzorg een infuus inbrengen.



## **Bijlage 7A**

### **OPEN PROVOCATIE MET KOEMELK OP HET CONSULTATIEBUREAU OF IN DE HUISARTSENPRAKTIJK INFORMATIE VOOR OUDERS EN PATIËNTEN**

**(De huisarts kan ook gebruik maken van de NHG patiëntenbrief)**

Omdat uw kind goed heeft gereageerd op een koemelkvrij dieet en omdat de klachten die uw kind had kunnen passen bij een koemelkallergie, denkt de arts dat uw kind mogelijk een koemelkallergie heeft. Om dit met meer waarschijnlijkheid vast te stellen zal uw kind een open voedselprovocatie met koemelk ondergaan. Hiervoor zal uw kind op een afgesproken dag worden gezien op het consultatiebureau/ in de huisartsenpraktijk. Deze informatiebrochure is bedoeld om u voor te lichten over de voedselprovocatietest.

#### **Hoe stel je vast of er sprake is van een koemelkallergie?**

Het doel van de provocatietest is te onderzoeken of er sprake is van een allergie.

Eerst wordt een koemelkvrij dieet gevolgd. Als de allergische klachten hierdoor verdwijnen wordt koemelk nu opnieuw toegediend om vast te stellen of koemelkallergie waarschijnlijk is. Ook kan het zijn dat uw kind nog nooit koemelk heeft gehad. Ook in dat geval wordt met de test vastgesteld of uw kind waarschijnlijk allergisch is voor koemelk is.

Toch kan met deze Open test de diagnose koemelkallergie niet in alle gevallen met honderd procent zekerheid worden gesteld. Helaas bestaat er geen eenvoudige test die aan kan geven of uw kind inderdaad een koemelkallergie heeft. Zelfs een allergietest (bloedonderzoek of huidtest) kan dit niet met zekerheid vaststellen. De enige manier om dit zeker te weten is om een provocatietest te doen waarbij testvoeding met koemelk onder veilige omstandigheden voorzichtig aan uw kind gegeven wordt. Dit kan het beste gebeuren met de zogenaamde dubbelblinde placebogecontroleerde provocatietest. Het kan dus zo zijn dat als uw kind in deze open test reageert, er alsnog een dubbelblinde test moet plaatsvinden om de diagnose met zekerheid te kunnen stellen.

Als uw kind hiervoor in aanmerking komt zal de arts u hierover informeren.

#### **Hoelang duurt dit onderzoek**

U dient er rekening mee te houden dat het onderzoek ten minste 4 uur duurt. Als uw kind reageert, kan het zijn dat u langer moet blijven voor observatie.

#### **Hoe verloopt een open voedselprovocatie?**

Uw kind komt naar het consultatiebureau of de huisartsenpraktijk voor de provocatie. De verpleegkundige/doktersassistente die voor uw kind zorgt, zal bij aanvang van de testdag zo nodig een aantal controles uitvoeren. Tevens zal hij/zij een korte vragenlijst met u door nemen. De arts zal uw kind onderzoeken.

Uw kind krijgt in oplopende hoeveelheden testvoeding toegediend, waarin koemelk is verwerkt.

De voeding zal in 4 stappen met tussenpozen van 30 minuten, in oplopende hoeveelheid worden toegediend. Na toediening van de laatste voeding volgt een observatie periode van minimaal twee uur, waarin eventuele allergische reacties nog kunnen worden waargenomen.

### **Na de voedselprovocatie**

48 uur na afloop van de test vragen wij u contact met ons op te nemen om te bespreken hoe het thuis is gegaan. Hiervoor maken wij een telefonische afspraak.

Wij vragen u om eventueel optredende klachten te noteren op het klachten registratie formulier dat u na de provocatie mee krijgt. Als uw kind binnen 48 uur na de provocatie duidelijke klachten krijgt vragen wij u contact op te nemen met de arts/verpleegkundige van het consultatiebureau of anders de huisarts. Deze zal u zo nodig vragen om op consult te komen.

Na de voedselprovocatie houdt u zich nog strikt aan het dieet. Na afloop van de test wordt de uitslag met u besproken. Afhankelijk van de testuitslag wordt hierna het koemelkvrije dieet voortgezet, of wordt koemelk weer gebruikt in het dieet. U ontvangt hiervoor nadere mondelinge en schriftelijke richtlijnen.

**Bij twijfel, eventuele reacties thuis, of bij vragen kunt u altijd eerder contact opnemen met de arts/verpleegkundigen op tel nr. ... of bel de huisartsenpost of de spoedeisende hulp.**

### **Wat mag uw kind wel en niet eten & drinken voorafgaand aan de voedselprovocatie?**

Voorafgaand aan de voedselprovocatie moet uw kind een strikt koemelkvrij dieet volgen. Dit is nodig om te kunnen bepalen of er een relatie bestaat tussen de provocatie en de allergische klachten. Pas na overleg met uw arts kunt u eventuele dieetwijzigingen doorvoeren. Introduceer geen nieuwe, nog niet eerder door uw kind gegeten of gedronken voedingsmiddelen vlak voor de testdag.

Gedurende 3 uur voor de provocatie verzoeken wij u uw kind niets meer te eten of te drinken te geven (behalve water). Eventueel mag een halve fles of een half ontbijt worden gebruikt.

### **Wij verzoeken u contact op te nemen met de arts/verpleegkundigen voorafgaande aan de provocatietest wanneer uw kind één van de volgende symptomen heeft:**

- Koorts (temperatuur boven de 38°C) in de afgelopen 48 uur;
- Infecties zoals bovenste luchtweginfectie, maagdarminfecties in de afgelopen 48 uur;
- Piepende ademhaling;
- Verergering van astma in de afgelopen 48 uur;
- Eczeem toename;
- Galbulten in de afgelopen 48 uur;
- Maag-darmklachten als misselijkheid, braken en diarree in de afgelopen 48 uur;
- Wanneer uw kind één van de volgende medicijnen gebruikt:
  - Antibioticagebruik voor infecties 72 uur voor aanvang van de test.

### **De volgende zaken zijn belangrijk ter voorbereiding van de provocatietest:**

- Op de dag van de test mag uw kind geen hormoonzalf of andere zalf/olie gebruiken;

- **3 dagen** voorafgaand aan de provocatietest mag uw kind bepaalde medicatie niet innemen (dit kan de uitslag van de test namelijk beïnvloeden): Overleg hierover met uw arts;
- Op de provocatie dag zelf: een eigen fles met speen meenemen

#### **Wat zijn de risico's van een voedselprovocatie?**

Omdat kinderen met een verhoogde kans op ernstige reacties niet buiten het ziekenhuis worden geprovoceerd, is de kans op een ernstige allergische reactie erg klein. Om toch onnodig heftige reacties te voorkomen, wordt de melk in opklimmende hoeveelheid gegeven, waarbij wordt begonnen met heel geringe hoeveelheden.

## **Bijlage 7B**

### **OPEN PROVOCATIE MET KOEMELK 1<sup>E</sup> LIJN. OP LOCATIE GESTART EN THUIS AFGEMAAKT INFORMATIE VOOR OUDERS EN PATIËNTEN**

Omdat uw kind goed heeft gereageerd op een koemelkvrij dieet en omdat de klachten die uw kind had kunnen passen bij een koemelkallergie, denkt de arts dat uw kind mogelijk een koemelkallergie heeft. Om dit met meer waarschijnlijkheid vast te stellen zal uw kind een open voedselprovocatie met koemelk ondergaan. Hiervoor zal uw kind op een afgesproken dag een kleine hoeveelheid gewone zuigelingenmelk te drinken krijgen op het consultatiebureau of in de huisartsenpraktijk. Daarna kunt u naar huis gaan waar de test wordt afgemaakt.

Deze informatiebrochure is bedoeld om u voor te lichten over de voedselprovocatietest.

#### **Hoe stel je vast of er sprake is van een koemelkallergie?**

Het doel van de provocatietest is te onderzoeken of er sprake is van een allergie.

Eerst wordt een koemelkvrij dieet gevolgd. Als de allergische klachten hierdoor verdwijnen wordt koemelk nu opnieuw toegediend om vast te stellen of koemelkallergie waarschijnlijk is. Ook kan het zijn dat uw kind nog nooit koemelk heeft gehad. Ook in dat geval wordt met de test vastgesteld of uw kind waarschijnlijk allergisch is voor koemelk is.

Toch kan met deze Open test de diagnose koemelkallergie niet in alle gevallen met honderd procent zekerheid worden gesteld. Helaas bestaat er geen eenvoudige test die aan kan geven of uw kind inderdaad een koemelkallergie heeft. Zelfs een allergietest (bloedonderzoek of huidtest) kan dit niet met zekerheid vaststellen. De enige manier om dit zeker te weten is om een provocatietest te doen waarbij testvoeding met koemelk onder veilige omstandigheden voorzichtig aan uw kind gegeven wordt. Dit kan het beste gebeuren met de zogenaamde dubbelblinde placebogecontroleerde provocatietest. Het kan dus zo zijn dat als uw kind in deze open test reageert, er alsnog een dubbelblinde test moet plaatsvinden om de diagnose met zekerheid te kunnen stellen.

Als uw kind hiervoor in aanmerking komt zal de arts u hierover informeren.

#### **Hoelang duurt dit onderzoek**

U dient er rekening mee te houden dat u het onderzoek een uur duurt. Als uw kind reageert, kan het zijn dat u langer moet blijven voor observatie.

#### **Hoe verlopen de dagen waarop de voedselprovocaties plaatsvinden?**

U komt met uw kind naar het consultatiebureau of de huisartsenpraktijk. De verpleegkundige/doktersassistente die voor uw kind zorgt, zal bij aanvang van de testdag zo nodig een aantal controles uitvoeren. Tevens zal hij/zij een korte vragenlijst met u doornemen. De arts zal uw kind onderzoeken.

#### **De provocatie wordt volgens onderstaand schema uitgevoerd:**

**Dag 1:** 10 ml oorspronkelijke standaardkunstvoeding, eventueel gevolgd door een sterk gehydrolyseerde kunstvoeding (bijvoorbeeld Nutrilon Pepti, Nutramigen of Friso Allergy Care).

Een half uur observatie.

Bij geen reactie kan de provocatie de volgende dag thuis worden voortgezet;

#### Dag 2:

Een mengsel van sterk gehydrolyseerde kunstvoeding en oorspronkelijke standaardkunstvoeding in de verhouding 2:1 (bijvoorbeeld fles 180 ml = 120 ml sterk gehydrolyseerde kunstvoeding en 60 ml oorspronkelijke standaardkunstvoeding);

#### Dag 3:

Een mengsel van sterk gehydrolyseerde kunstvoeding en oorspronkelijke standaardkunstvoeding in de verhouding 1:2 (bijvoorbeeld fles 180 ml = 60 ml sterk gehydrolyseerde kunstvoeding en 120 ml oorspronkelijke standaardkunstvoeding);

Dag 4 t/m 7: Uitsluitend oorspronkelijke standaardkunstvoeding.

#### **Na de voedselprovocatie:**

Na afloop van de test vragen wij u contact met ons op te nemen om te bespreken hoe het thuis is gegaan. Hiervoor maken wij een telefonische afspraak. Wij vragen u om eventuele symptomen te noteren op het Symptoomscoreformulier voor thuis op de volgende bladzijden. Als uw kind gedurende de week duidelijke klachten krijgt vragen wij u contact op te nemen met de arts/verpleegkundige van het consultatiebureau of anders de huisarts. Deze zal u zo nodig vragen om op consult te komen.

Na de voedselprovocatie houdt u zich nog strikt aan het dieet. Na afloop van de test wordt de uitslag met u besproken. Afhankelijk van de testuitslag wordt hierna het koemelkvrije dieet voortgezet, of wordt koemelk weer gebruikt. U ontvangt hiervoor nadere mondelinge en schriftelijke richtlijnen.

**Bij twijfel, eventuele reacties thuis, of bij vragen kunt u altijd eerder contact opnemen met de arts/verpleegkundigen op tel nr. ... of bel de huisartsenpost of de spoedeisende hulp.**

#### **Wat mag uw kind wel en niet eten & drinken voorafgaand aan de voedselprovocatie?**

Voorafgaand aan de voedselprovocatie moet uw kind een strikt koemelkvrij dieet volgen. Dit is nodig om te kunnen bepalen of er een relatie bestaat tussen de provocatie en de allergische klachten. Pas na overleg met uw arts kunt u eventuele dieetwijzigingen doorvoeren. Introduceer geen nieuwe, nog niet eerder door uw kind gegeten of gedronken voedingsmiddelen vlak voor de testdag.

Gedurende 3 uur voor de provocatie verzoeken wij u uw kind niets meer te eten of te drinken te geven (behalve water). Eventueel mag een halve fles of een half ontbijt worden gebruikt.

**Wij verzoeken u contact op te nemen met de arts/verpleegkundigen voorafgaande aan de provocatietest wanneer uw kind één van de volgende symptomen heeft:**

- Koorts (temperatuur boven de 38°C) in de afgelopen 48 uur;
- Infecties zoals bovenste luchtweginfectie, maagdarminfecties in de afgelopen 48 uur;
- Piepende ademhaling;
- Verergering van astma in de afgelopen 48 uur;

- Eczeem toename;
- Galbulten in de afgelopen 48 uur;
- Maag-darmklachten als misselijkheid, braken en diarree in de afgelopen 48 uur;
- Wanneer uw kind één van de volgende medicijnen gebruikt:
  - Antibioticagebruik voor infecties 72 uur voor aanvang van de test.

**De volgende zaken zijn belangrijk ter voorbereiding van de provocatietest:**

- Op de dag van de test mag uw kind geen hormoonzalf of andere zalf/olie gebruiken;
- **3 dagen** voorafgaand aan de provocatietest mag uw kind bepaalde medicatie niet innemen (dit kan de uitslag van de test namelijk beïnvloeden): Overleg hierover met uw arts;
- Op de provocatie dag zelf: een eigen fles met speen meenemen en een flesje met standaardkunstvoeding voor de provocatie.

**Wat zijn de risico's van een voedselprovocatie?**

Hoewel ernstige reacties bij uw kind niet worden verwacht, bestaat er altijd een kleine kans dat er toch onverwacht een allergische reactie optreedt. Een milde reactie kan zijn: uitslag of roodheid in het gezicht of over het lichaam, buikpijn, spugen, diarree. Een ernstige reactie kan zijn: zwelling van tong, mond of gezicht, benauwdheid, verminderd bewustzijn. Neem in beide gevallen contact op met een arts en staak alleen na overleg de introductie.

**Symptoomscoreformulier**

**Na de voedselprovocatie:**

Na afloop van de testweek vragen wij u contact met ons op te nemen om te bespreken hoe het thuis is gegaan. Hiervoor maken wij een telefonische afspraak.

Wij vragen u om eventueel optredende klachten te noteren op dit formulier (zie hieronder). Als uw kind tijdens de provocatie week duidelijke klachten krijgt vragen wij u contact op te nemen met de arts/verpleegkundige van het consultatiebureau of anderszins de huisartsenpost of spoedeisende hulp. Deze zal u zo nodig vragen om op consult te komen. Neem dit ingevulde formulier dan mee.

U kunt ook foto's nemen of filmen als er zichtbare klachten zijn, zoals zwelling of bulten.

**Bij twijfel, eventuele reacties thuis, of bij vragen kunt u altijd eerder contact opnemen met de arts/verpleegkundigen op tel nr. ... of bel de huisartsenpost of de spoedeisende hulp.**

**Symptoomscoreformulier voor thuis (voor de Open provocatie thuis afgemaakt)**

**Naam kind:**

| Datum | Tijdstip | Klachten | Medicatie |
|-------|----------|----------|-----------|
| Dag 1 |          |          |           |
| Dag 2 |          |          |           |
| Dag 3 |          |          |           |
| Dag 4 |          |          |           |
| Dag 5 |          |          |           |
| Dag 6 |          |          |           |
| Dag 7 |          |          |           |

**Bijzonderheden:**

.....

## Bijlage 8

### **DUBBELBLINDE PLACEBOGECONTROLEERDE PROVOCATIE MET KOEMELK BIJ BORSTVOEDING IN DE 1<sup>E</sup> LIJN. INFORMATIE VOOR OUDERS EN PATIËNTEN**

U geeft uw kind borstvoeding. Omdat uw kind goed heeft gereageerd toen u zelf een koemelkvrij dieet gebruikte en omdat de klachten die uw kind had kunnen passen bij een koemelkallergie, denkt de arts dat uw kind mogelijk een koemelkallergie heeft. Om dit met zekerheid vast te stellen zal uw kind een dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie ondergaan.

#### **Hoe stel je vast of er sprake is van een koemelkallergie?**

Het doel van de provocatietest is te onderzoeken of er sprake is van een allergie.

Als het kind borstvoeding krijgt wordt in eerste instantie een koemelkvrij dieet gevolgd door de moeder. Als de allergische klachten hierdoor verdwijnen, moet de koemelkallergie nog worden vastgesteld.

Helaas bestaat er geen eenvoudige test die aan kan geven of uw kind inderdaad een koemelkallergie heeft. Zelfs een allergietest (bloedonderzoek of huidtest) kan dit niet met zekerheid vaststellen.

De enige manier om dit zeker te weten is om een dubbelblinde placebogecontroleerde provocatietest te doen.

De dubbelblinde placebogecontroleerde provocatie met koemelk bij borstvoeding gaat als volgt:

Laat het kind ongeveer 1 keer per dag een hypoallergene kunstvoeding drinken om aan de smaak en de speen te wennen. Meestal is 1 week voldoende. De arts of diëtist adviseert welke voeding u hiervoor moet gebruiken.

Indien dit goed gaat komt u twee dagen naar het consultatiebureau of de huisartsen praktijk voor een dubbelblinde placebogecontroleerde provocatie met standaardkunstvoeding. Op deze dagen kunt u kolven. De moeder blijft een koemelkvrij dieet volgen.

Voor de dubbelblinde placebogecontroleerde koemelkprovocatie zal uw kind op twee verschillende dagen worden gezien op het consultatiebureau / in de huisartsenpraktijk, waarbij testvoeding met koemelk onder veilige omstandigheden voorzichtig aan uw kind gegeven wordt.

#### **Hoelang duurt dit onderzoek**

U dient er rekening mee te houden dat het onderzoek ten minste 4 uur duurt. Als uw kind reageert, kan het zijn dat u langer moet blijven voor observatie.

#### **Hoe verlopen de dagen waarop de voedselprovocaties plaatsvinden?**

U komt met uw kind naar het consultatiebureau of de huisartsenpraktijk. De verpleegkundige/doktersassistente die voor uw kind zorgt, zal bij aanvang van de testdag zo nodig een aantal controles uitvoeren. Tevens zal hij/zij een korte vragenlijst met u doornemen. De arts zal uw kind onderzoeken.



### **Hoe verloopt een dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie?**

Uw kind bezoekt twee keer, op verschillende dagen het consultatiebureau / de huisartsenpraktijk, waarbij uw kind testvoeding krijgt toegediend. Tijdens één van deze bezoeken, is er in de testvoeding koemelk verwerkt, de andere keer niet. Zowel de arts, de verpleging, als de patiënten weten niet op welke dag de testvoeding met de koemelk, of de testvoeding zonder de koemelk (de zogenaamde placebo) wordt gegeven. Ze zijn dus “blind” voor het gegeven materiaal, vandaar de benaming “dubbelblind onderzoek”. Dit zorgt ervoor dat er zonder vooroordeel gekeken kan worden wat er gebeurt. Dit levert de meest betrouwbare resultaten op. De code van iedere voeding wordt pas na afloop van de gehele onderzoeksprocedure bekend.

Op beide dagen zal de voeding, in 4 stappen met tussenpozen van 30 minuten, in oplopende hoeveelheid worden toegediend. Na toediening van de laatste voeding volgt een observatie periode van minimaal twee uur, waarin eventuele allergische reacties nog kunnen worden waargenomen

De tijd tussen de twee dagen is minimaal een week.

### **Na de voedselprovocatie:**

48 uur na afloop van de test vragen wij u contact met ons op te nemen om te bespreken hoe het thuis is gegaan. Hiervoor maken wij een telefonische afspraak.

Wij vragen u om eventueel optredende klachten te noteren op het klachten registratie formulier dat u na de provocatie mee krijgt. Als uw kind binnen 48 uur na de provocatie duidelijke klachten krijgt vragen wij u contact op te nemen met de arts/verpleegkundige van het consultatiebureau of anders de huisarts. Deze zal u zo nodig vragen om op consult te komen.

Na de voedselprovocatie houdt u zich nog strikt aan het dieet. Na afloop van beide testdagen wordt de uitslag met u besproken. Afhankelijk van de testuitslag wordt hierna het koemelkvrije dieet voortgezet, of wordt koemelk weer gebruikt. U ontvangt hiervoor nadere mondelinge en schriftelijke richtlijnen.

**Bij twijfel, eventuele reacties thuis, of bij vragen kunt u altijd eerder contact opnemen met de arts/verpleegkundigen op tel nr. ... of bel de huisartsenpost of de spoedeisende hulp.**

### **Wat mogen u en uw kind wel en niet eten & drinken voorafgaand aan de voedselprovocatie?**

Voorafgaand aan de voedselprovocatie moeten de moeder en het kind een strikt koemelkvrij dieet volgen. Dit is nodig om te kunnen bepalen of er een relatie bestaat tussen de provocatie en de allergische klachten. Pas na overleg met uw arts kunt u eventuele dieetwijzigingen doorvoeren. Introduceer geen nieuwe, nog niet eerder door uw kind gegeten of gedronken voedingsmiddelen vlak voor de testdag.

Gedurende 3 uur voor de provocatie verzoeken wij u uw kind niets meer te eten of te drinken te geven (behalve water). Eventueel mag een halve voeding worden gebruikt.

**Wij verzoeken u contact op te nemen met de arts/verpleegkundigen voorafgaande aan de provocatietest wanneer uw kind één van de volgende symptomen heeft:**

- Koorts (temperatuur boven de 38°C) in de afgelopen 48 uur;
- Infecties zoals bovenste luchtweginfectie, maagdarminfecties in de afgelopen 48 uur;
- Piepende ademhaling;
- Verergering van astma in de afgelopen 48 uur;
- Eczeem toename;
- Galbulten in de afgelopen 48 uur;
- Maag-darmklachten als misselijkheid, braken en diarree in de afgelopen 48 uur;
- Wanneer uw kind één van de volgende medicijnen gebruikt:
  - Antibioticagebruik voor infecties 72 uur voor aanvang van de test.

**De volgende zaken zijn belangrijk ter voorbereiding van de provocatietest:**

- Op de dag van de test mag uw kind geen hormoonzalf of andere zalf/olie gebruiken;
- **3 dagen** voorafgaand aan de provocatietest mag uw kind bepaalde medicatie niet innemen (dit kan de uitslag van de test namelijk beïnvloeden): Overleg hierover met uw arts;
- Op de provocatie dag zelf: een eigen fles met speen meenemen.

**Wat zijn de risico's van een voedselprovocatie?**

Omdat kinderen met een verhoogde kans op ernstige reacties niet buiten het ziekenhuis worden geprovoceerd, is de kans op een ernstige allergische reactie erg klein. Bovendien vindt de provocatie nu plaats via de borstvoeding, dus het risico op een ernstige reactie is vrijwel uitgesloten.

## Bijlage 9

### OPEN PROVOCATIE MET KOEMELK BIJ BORSTVOEDING IN DE 1<sup>E</sup> LIJN INFORMATIE VOOR DE OUDERS

U geeft uw kind borstvoeding. Omdat uw kind goed heeft gereageerd op een koemelkvrij dieet en omdat de klachten die uw kind had kunnen passen bij een koemelkallergie, denkt de arts dat uw kind mogelijk een koemelkallergie heeft. Om dit met meer waarschijnlijkheid vast te stellen zal uw kind een open voedselprovocatie met koemelk ondergaan via de borstvoeding. Dit kan eenvoudig thuis plaatsvinden.

#### **Hoe stel je vast of er sprake is van een koemelkallergie?**

Het doel van de provocatietest is te onderzoeken of er sprake is van een allergie. Als het kind borstvoeding krijgt wordt in eerste instantie een koemelkvrij dieet gevolgd door de moeder. Als de allergische klachten hierdoor verdwijnen, gaat de moeder opnieuw koemelk producten gebruiken om vast te stellen of koemelkallergie waarschijnlijk is.

Met deze Open provocatie test kan de diagnose koemelkallergie niet met zekerheid worden gesteld. Via de borstvoeding komen er kleine hoeveelheden koemelkeiwit in de moedermelk terecht. Mogelijk reageert het kind niet op deze kleine hoeveelheden in de borstvoeding, terwijl het wel reageert als het een kunstvoeding op basis van koemelk krijgt. Verder is het zo dat er geen eenvoudige test is die aan kan geven of uw kind inderdaad een koemelkallergie heeft. Zelfs een allergietest (bloedonderzoek of huidtest) kan dit niet met zekerheid vaststellen. De enige manier om dit zeker te weten is om een provocatietest te doen waarbij testvoeding met koemelk onder veilige omstandigheden voorzichtig aan uw kind gegeven wordt. Dit kan het beste gebeuren met de zogenaamde dubbelblinde placebogecontroleerde provocatietest. Dit kan ook via de borstvoeding gebeuren. Als deze Open test positief is (dus als uw kind reageert) kan deze test in een later stadium plaats vinden.

#### **De Open provocatie met borstvoeding gaat als volgt:**

**Dag 1:** Moeder drinkt 100 ml melk(product) verspreid over de dag.

**Dag 2:** Moeder drinkt 300 ml melk(product) verspreid over de dag.

**Dag 3 t/m 7:** Moeder drinkt 500 ml melk(product) verspreid over de dag.

Eventuele klachten worden genoteerd op het bijgaande **symptoomscoreformulier**.

Bij duidelijke klachten neemt u contact op met de arts. Zo nodig wordt uw kind door de arts gezien. De provocatie wordt zo nodig in betreffende week gestopt.

#### **Voer de provocatietest niet uit wanneer uw kind één van de volgende symptomen heeft:**

- Koorts (temperatuur boven de 38°C) in de afgelopen 48 uur;
- Infecties zoals bovenste luchtweginfectie, maagdarminfecties in de afgelopen 48 uur;
- Piepende ademhaling;
- Verergering van astma in de afgelopen 48 uur;
- Eczeem toename;

- Galbulten in de afgelopen 48 uur;
- Maag-darmklachten als misselijkheid, braken en diarree in de afgelopen 48 uur;
- Wanneer uw kind één van de volgende medicijnen gebruikt:
  - Antibioticagebruik voor infecties 72 uur voor aanvang van de test.

**De volgende zaken zijn belangrijk ter voorbereiding van de provocatietest:**

- Op de dag van de test mag uw kind geen hormoonzalf of andere zalf/olie gebruiken;
- **3 dagen** voorafgaand aan de provocatietest mag uw kind bepaalde medicatie niet innemen (dit kan de uitslag van de test namelijk beïnvloeden): Overleg hierover met uw arts.

**Bij twijfel, eventuele reacties thuis, of bij vragen kunt u altijd eerder contact opnemen met de arts/verpleegkundigen op tel nr. ... of bel de huisartsenpost of de spoedeisende hulp.**

**Symptoomscoreformulier**

**Na de voedselprovocatie:**

Na afloop van de testweek vragen wij u contact met ons op te nemen om te bespreken hoe het thuis is gegaan. Hiervoor maken wij een telefonische afspraak.

Wij vragen u om eventueel optredende klachten te noteren op dit formulier (zie hierna).

Als uw kind tijdens de provocatie week duidelijke klachten krijgt vragen wij u contact op te nemen met de arts/verpleegkundige van het consultatiebureau of anders de huisartsenpost. Deze zal u zo nodig vragen om op consult te komen.

Neem dit ingevulde formulier dan mee.

U kunt ook foto's nemen of filmen als er zichtbare klachten zijn, zoals zwelling of bulten.

**Bij twijfel, eventuele reacties thuis, of bij vragen kunt u altijd eerder contact opnemen met de arts/verpleegkundigen op tel nr. ... of bel de huisartsenpost of spoedeisende hulp.**

| Datum | Tijdstip | Klachten | Medicatie |
|-------|----------|----------|-----------|
| Dag 1 |          |          |           |
| Dag 2 |          |          |           |
| Dag 3 |          |          |           |
| Dag4  |          |          |           |
| Dag 5 |          |          |           |
| Dag 6 |          |          |           |
| Dag 7 |          |          |           |

## Bijlage 10A

### AANVRAAG BEREIDING TESTVOEDING MET PROVOCATIEKIT VOOR DUBBELBLINDE PLACEBOGECONTROLEERDE PROVOCATIE MET KOEMELK 1<sup>E</sup>, 2<sup>E</sup> EN 3<sup>E</sup> LIJN

Betreft: **Provocatie met.....(naam provocatiekit)**

#### **RECEPT PROVOCATIEKIT DAG 1**

Aanvrager: .....

Uitvoerende: .....

Naam patiënt: .....

Geb. datum: .....

Patiëntnummer of BSN nummer .....

Datum provocatie: .....

#### **Richtlijnen voor de bereiding**

1. Leg het zakje of de zakjes **van de provocatiekit van dag 1** klaar.
2. Meet de benodigde hoeveelheid water af om de provocatiekit aan te lengen (volgens aanwijzing op de verpakking)
3. Laat een andere persoon controleren of u de juiste provocatiekit (voor dag 1) heeft klaargelegd en de juiste hoeveelheid water heeft afgemeten.

#### **Controle op de bereiding**

|   | <u>Bereider</u> | <u>Controlerende<br/>persoon</u> |
|---|-----------------|----------------------------------|
| - juiste recept: <b>provocatiekit voor <u>dag 1</u></b> | 0 ja            | 0 ja                             |
| - naam en geb. datum patiënt op de fles                 | 0 ja            | 0 ja                             |

4. Vermeld op de fles:
  - naam van de patiënt (geen gegevens over de provocatie vermelden)
  - geboortedatum van de patiënt

5. Bereid de voeding volgens de aanwijzing op de verpakking van de provocatiekit

## AANVRAAG BEREIDING TESTVOEDING MET PROVOCATIEKIT

### VOOR DUBBELBLINDE PLACEBOGECONTROLEERDE PROVOCATIE MET KOE-MELK 1<sup>E</sup>, 2<sup>E</sup> EN 3<sup>E</sup> LIJN

Betreft: **Provocatie met.....(naam kant-en-klare provocatiekit)**

#### **RECEPT KANT-EN-KLARE PROVOCATIEKIT DAG 2**

Aanvrager: .....

Uitvoerende: .....

Naam patiënt: .....

Geb. datum: .....

Patiëntnummer of BSN nummer .....

Datum provocatie: .....

#### **Richtlijnen voor de bereiding**

1. Leg het zakje of de zakjes **van de provocatiekit van dag 2** klaar.
2. Meet de benodigde hoeveelheid water af om de provocatiekit aan te lengen (volgens aanwijzing op de verpakking)
3. Laat een andere persoon controleren of u de juiste provocatiekit (voor dag 2) heeft klaargelegd en de juiste hoeveelheid water heeft afgemeten.

#### **Controle op de bereiding**

|   | <u>Bereider</u> | <u>Controlerende<br/>persoon</u> |
|---|-----------------|----------------------------------|
| - juiste recept: <b>provocatiekit voor <u>dag 2</u></b> | 0 ja            | 0 ja                             |
| - naam en geb.datum patiënt op de fles                  | 0 ja            | 0 ja                             |

4. Vermeld op de fles:
  - naam van de patiënt (geen gegevens over de provocatie vermelden)
  - geboortedatum van de patiënt

5. Bereid de voeding volgens de aanwijzing op de verpakking van de provocatiekit

## Bijlage 10B

### AANVRAAG BEREIDING HALFVOLLE MELK IN RIJSTEMELK VOOR DUBBELBLINDE PLACEBOGECONTROLEERDE PROVOCATIE MET KOEMELK 2<sup>E</sup> EN 3<sup>E</sup> LIJN

Betreft: Provocatie met melk in rijstemelk

#### VERUMRECEPT

Aanvrager: .....

Uitvoerende: .....

Naam patiënt: .....

Geb. datum: .....

Patiëntnummer .....

Datum provocatie: .....

#### Richtlijnen voor de bereiding

1. gebruik schoon materiaal
2. Weeg de hoeveelheden van de ingrediënten precies af. Volg de receptuur precies. Laat geen ingrediënten weg, voeg geen extra ingrediënten toe en verander geen hoeveelheden zonder overleg met de aanvrager van de provocatie.
3. Laat een andere persoon die niet bij de provocatie is betrokken controleren of u de juiste ingrediënten heeft klaar gezet en de juiste hoeveelheden heeft afgemeten.
4. Vermeld op de fles: - naam van de patiënt (geen gegevens over de provocatie vermelden)  
- geboortedatum van de patiënt

#### Controle op de bereiding

|   | <u>Bereider</u> | <u>Controlerende persoon</u> |
|---|-----------------|------------------------------|
| 1. juiste recept:                       | 0 ja            | 0 ja                         |
| 2. alle benodigde ingrediënten aanwezig | 0 ja            | 0 ja                         |
| 2. naam en geb.datum patiënt op de fles | 0 ja            | 0 ja                         |

#### Verumrecept

260 ml Rijstemelk (calcium verrijkt)

100 ml halfvolle gepasteuriseerde melk

40 ml limonadesiroop

12 g Bambix rijstebloem (blauw)

Rijstemelk en melk mengen, enigszins verwarmen en licht binden met Bambix.

Pas daarna de limonadesiroop toevoegen om schiften te voorkomen.



**AANVRAAG BEREIDING HALFVOLLE MELK IN RIJSTEMELK  
VOOR DUBBELBLINDE PLACEBOGECONTROLEERDE PROVOCATIE MET  
KOEMELK 2<sup>E</sup> EN 3<sup>E</sup> LIJN**

Betreft: **Provocatie met melk in rijstemelk**

**PLACEBORECEPT**

Aanvrager: .....

Uitvoerende: .....

Naam patiënt: .....

Geb. datum: .....

Patiëntnummer .....

Datum provocatie: .....

**Richtlijnen voor de bereiding**

1. gebruik schoon materiaal
2. Weeg de hoeveelheden van de ingrediënten precies af. Volg de receptuur precies. Laat geen ingrediënten weg, voeg geen extra ingrediënten toe en verander geen hoeveelheden zonder overleg met de aanvrager van de provocatie.
3. Laat een andere persoon die niet bij de provocatie is betrokken controleren of u de juiste ingrediënten heeft klaar gezet en de juiste hoeveelheden heeft afgemeten.
4. Vermeld op de fles: - naam van de patiënt (geen gegevens over de provocatie vermelden)  
- geboortedatum van de patiënt

**Controle op de bereiding**

|   | <u>Bereider</u> | <u>Controlerende persoon</u> |
|---|-----------------|------------------------------|
| 1. juiste recept:                       | 0 ja            | 0 ja                         |
| 2. alle benodigde ingrediënten aanwezig | 0 ja            | 0 ja                         |
| 2. naam en geb.datum patiënt op de fles | 0 ja            | 0 ja                         |

**Placeborecept**

360 ml Rijstemelk (calcium verrijkt)

6 g koemelkvrije margarine

40 ml limonadesiroop

12 g Bambix rijstebloem (blauw)

Rijstemelk enigszins verwarmen, margarine er door mengen en licht binden met Bambix. Pas daarna de limonadesiroop toevoegen om schiften te voorkomen.

## Bijlage 10C

### AANVRAAG BEREIDING TESTVOEDING MET PROVOCATIEKIT VOOR EEN OPEN PROVOCATIE MET KOEMELK 1<sup>E</sup>, 2<sup>E</sup> EN 3<sup>E</sup> LIJN

Betreft: **Provocatie met.....(naam kant-en-klare provocatiekit)**

#### EIGEN RECEPT OF RECEPT VERUMPROVOCATIEKIT

Aanvrager: .....

Uitvoerende: .....

Naam patiënt: .....

Geb. datum: .....

Patiëntnummer of BSN nummer.....

Datum provocatie: .....

#### Richtlijnen voor de bereiding

1. Gebruik alleen de Verumprovocatiekit, zie de bijgeleverde code, of gebruik de oorspronkelijke standaardkunstvoeding. Bij gebruik van de Verumprovocatiekit:
2. Leg het zakje of de zakjes provocatiekit met **VERUM** klaar (dat kan de provocatiekit voor **dag 1 of dag 2** zijn).
3. Meet de benodigde hoeveelheid water af om de provocatiekit aan te lengen (zie de verpakking)
4. Laat een andere persoon controleren of u de juiste provocatiekit (**VERUM**) heeft klaargelegd en de juiste hoeveelheid water heeft afgemeten.

#### Controle op de bereiding

|   | <u>Bereider</u> | <u>Controlerende<br/>persoon</u> |
|---|-----------------|----------------------------------|
| - juiste recept: <b>provocatiekit voor VERUM</b>  | 0 ja            | 0 ja                             |
| - naam en geb.datum patiënt op de fles  | 0 ja            | 0 ja                             |
| 5. Vermeld op de fles: - naam van de patiënt (geen gegevens over de provocatie vermelden)<br>- geboortedatum van de patiënt |                 |                                  |
| 6. Bereid de voeding volgens de aanwijzing op de verpakking   |                 |                                  |

## Bijlage 11A

### DOSEERSHEMA VOOR DUBBELBLINDE PLACEBOGECONTROLEERDE PROVOCATIE MET KOEMELK 2<sup>e</sup> EN 3<sup>e</sup> LIJN

.....NAAM PROVOCATIEKIT ...

Uitvoerende: .....

Naam patiënt: .....

Geb. datum: .....

Datum provocatie: ..... en .....

#### **Doseerschema: Nutramigen, Nutrilon Pepti en Neocate provocatiekit**

**NB: Niet het doseerschema zoals vermeld op de provocatiekit gebruiken als dat afwijkt!**

Dosis 1: 0,1 ml testvoeding (Verum bevat ~1 mg Eiwit uit koemelk)

Tijdsinterval 20 minuten

Dosis 2: 0,2 ml testvoeding (Verum bevat ~3 mg Eiwit uit koemelk)

Tijdsinterval 20 minuten

Dosis 3: 0,75 ml testvoeding (Verum bevat ~10 mg Eiwit uit koemelk)

Tijdsinterval 20 minuten

Dosis 4: 2,25 ml testvoeding (Verum bevat ~30 mg Eiwit uit koemelk)

Tijdsinterval 30 minuten

Dosis 5: 7,75 ml testvoeding (Verum bevat ~100 mg Eiwit uit koemelk)

Tijdsinterval 30 minuten

Dosis 6: 22,5 ml testvoeding (Verum bevat ~300 mg Eiwit uit koemelk)

Tijdsinterval 30 minuten

Dosis 7: 75 ml testvoeding (Verum bevat ~1000 mg Eiwit uit koemelk)

Tijdsinterval 30 minuten

Dosis 8: van 1-2 maanden: 75 ml

totaal 183 ml (2,4 g E)

van 2-4 maanden: 95 ml

totaal 203 ml (2,7 g E)

van 4-6 maanden: 125 ml

totaal 233 ml (3 g E)

vanaf 6 maanden: 192 ml Nutramigen (resterende

totaal 300 ml met 4 g E

voeding)

192 ml Nutrilon Pepti of Neocate (33 ml restant)

2 uur observatie tijd

## Doseerschema: Friso Allergy Care provocatiekit

**NB: Niet het doseerschema zoals vermeld op de provocatiekit gebruiken als dat afwijkt!**

Dosis 1: 0,05 ml testvoeding (Verum bevat ~1 mg Eiwit uit koemelk)

Tijdsinterval 20 minuten

Dosis 2: 0,2 ml testvoeding (Verum bevat ~3 mg Eiwit uit koemelk)

Tijdsinterval 20 minuten

Dosis 3: 0,7 ml testvoeding (Verum bevat ~10 mg Eiwit uit koemelk)

Tijdsinterval 20 minuten

Dosis 4: 2 ml testvoeding (Verum bevat ~30 mg Eiwit uit koemelk)

Tijdsinterval 30 minuten

Dosis 5: 7 ml testvoeding (Verum bevat ~100 mg Eiwit uit koemelk)

Tijdsinterval 30 minuten

Dosis 6: 21 ml testvoeding (Verum bevat ~300 mg Eiwit uit koemelk)

Tijdsinterval 30 minuten

Dosis 7: 71 ml testvoeding (Verum bevat ~1000 mg Eiwit uit koemelk)

Tijdsinterval 30 minuten

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| Dosis 8: van 1-2 maanden: 69 ml | totaal 171 ml (~2,4 g E) (restant 179 ml) |
| van 2-4 maanden: 90 ml          | totaal 192 ml (~2,7 g E) (restant 158 ml) |
| van 4-6 maanden: 112 ml         | totaal 214 ml (~3 g E) (restant 136 ml)   |
| vanaf 6 maanden: 183 ml         | totaal: 285 ml (~4 g E) (restant 65 ml)   |

2 uur observatie tijd

## Bijlage 11B

### DOSEERSHEMA VOOR DUBBELBLINDE PLACEBOGECONTROLEERDE PROVOCATIE MET MELK IN RIJSTEMELK 2<sup>E</sup> EN 3<sup>E</sup> LIJN

#### TOEDIENINGSSHEMA

Uitvoerende: .....

Naam patiënt: .....

Geb. datum: .....

Datum provocatie: ..... en .....

#### **Doseerschema:**

Dosis 1: 0,1 ml testvoeding (Verum bevat ~1 mg Eiwit uit koemelk)

Tijdsinterval 20 minuten

Dosis 2: 0,3 ml testvoeding (Verum bevat ~3 mg Eiwit uit koemelk)

Tijdsinterval 20 minuten

Dosis 3: 1 ml testvoeding (Verum bevat ~10 mg Eiwit uit koemelk)

Tijdsinterval 20 minuten

Dosis 4: 3 ml testvoeding (Verum bevat ~30 mg Eiwit uit koemelk)

Tijdsinterval 30 minuten

Dosis 5: 10 ml testvoeding (Verum bevat ~100 mg Eiwit uit koemelk)

Tijdsinterval 30 minuten

Dosis 6: 30 ml testvoeding (Verum bevat ~300 mg Eiwit uit koemelk)

Tijdsinterval 30 minuten

Dosis 7: 100 ml testvoeding (Verum bevat ~1000 mg Eiwit uit koemelk)

Tijdsinterval 30 minuten

Dosis 8: 259,6 ml voeding (Verum bevat ~2556 mg Eiwit uit koemelk)

2 uur observatie tijd

Totaal: 404 ml voeding met ~4 g Eiwit uit koemelk

## Bijlage 11C

### DOSEERSHEMA VOOR OPEN PROVOCATIE MET KOEMELK 2<sup>E</sup> EN 3<sup>E</sup> LIJN

.....NAAM PROVOCATIEKIT ...

Uitvoerende: .....

Naam patiënt: .....

Geb. datum: .....

Datum provocatie: .....

#### Testvoeding: VERUM\* Nutramigen, Nutrilon Pepti en Neocate provocatiekit of De oorspronkelijke standaardkunstvoeding

**NB: Niet het doseerschema zoals vermeld op de provocatiekit gebruiken als dat afwijkt!**

#### **Doseerschema:**

Dosis 1: 0,1 ml testvoeding (bevat ~1 mg Eiwit uit koemelk)

Tijdsinterval 20 minuten

Dosis 2: 0,2 ml testvoeding (bevat ~3 mg Eiwit uit koemelk)

Tijdsinterval 20 minuten

Dosis 3: 0,75 ml testvoeding (bevat ~10 mg Eiwit uit koemelk)

Tijdsinterval 20 minuten

Dosis 4: 2,25 ml testvoeding (bevat ~30 mg Eiwit uit koemelk)

Tijdsinterval 30 minuten

Dosis 5: 7,75 ml testvoeding (bevat ~100 mg Eiwit uit koemelk)

Tijdsinterval 30 minuten

Dosis 6: 22,5 ml testvoeding (bevat ~300 mg Eiwit uit koemelk)

Tijdsinterval 30 minuten

Dosis 7: 75 ml testvoeding (bevat ~1000 mg Eiwit uit koemelk)

Tijdsinterval 30 minuten

Dosis 8: van 1-2 maanden: 75 ml

totaal 183 ml (2,4 g E)

van 2-4 maanden: 95 ml

totaal 203 ml (2,7 g E)

van 4-6 maanden: 125 ml

totaal 233 ml (3 g E)

vanaf 6 maanden: 192 ml Nutramigen (resterende

totaal 300 ml met 4 g E

voeding)

192 ml Nutrilon Pepti of Neocate (33 ml restant)

2 uur observatie tijd

\* Voor VERUM testvoeding: zie bijgeleverde code van de provocatiekit

### **Doseerschema: Friso Allergy Care provocatiekit – VERUM\***

**NB: Niet het doseerschema zoals vermeld op de provocatiekit gebruiken als dat afwijkt!**

Dosis 1: 0,05 ml testvoeding (bevat ~1 mg Eiwit uit koemelk)  
Tijdsinterval 20 minuten

Dosis 2: 0,2 ml testvoeding (bevat ~3 mg Eiwit uit koemelk)  
Tijdsinterval 20 minuten

Dosis 3: 0,7 ml testvoeding (bevat ~10 mg Eiwit uit koemelk)  
Tijdsinterval 20 minuten

Dosis 4: 2 ml testvoeding (bevat ~30 mg Eiwit uit koemelk)  
Tijdsinterval 30 minuten

Dosis 5: 7 ml testvoeding (bevat ~100 mg Eiwit uit koemelk)  
Tijdsinterval 30 minuten

Dosis 6: 21 ml testvoeding (bevat ~300 mg Eiwit uit koemelk)  
Tijdsinterval 30 minuten

Dosis 7: 71 ml testvoeding (bevat ~1000 mg Eiwit uit koemelk)  
Tijdsinterval 30 minuten

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| Dosis 8: van 1-2 maanden: 69 ml | totaal 171 ml (~2,4 g E) (restant 179 ml) |
| van 2-4 maanden: 90 ml          | totaal 192 ml (~2,7 g E) (restant 158 ml) |
| van 4-6 maanden: 112 ml         | totaal 214 ml (~3 g E) (restant 136 ml)   |
| vanaf 6 maanden: 183 ml         | totaal 285 ml (~4 g E) (restant 65 ml)    |

2 uur observatie tijd

\* Voor VERUM testvoeding: zie bijgeleverde code van de provocatiekit

## Bijlage 11D

### DOSEERSHEMA VOOR DUBBELBLINDE PLACEBOGECONTROLEERDE PROVOCATIE MET KOEMELK 1<sup>E</sup> LIJN

.....NAAM PROVOCATIEKIT ...

Uitvoerende: .....

Naam patiënt: .....

Geb. datum: .....

Datum provocatie: ..... en .....

#### Doseerschema: Nutramigen en Nutrilon Pepti provocatiekit

**NB: Niet het doseerschema zoals vermeld op de provocatiekit gebruiken als dat afwijkt!**

Dosis 1: 7,5 ml testvoeding (Verum bevat ~100 mg Eiwit uit koemelk.  
Toedienen met een spuitje, direct in de mond.  
Tijdsinterval 30 minuten

Dosis 2: 22,5 ml testvoeding (Verum bevat ~300 mg Eiwit uit koemelk)  
Tijdsinterval 30 minuten

Dosis 3: 75 ml testvoeding (Verum bevat ~1000 mg Eiwit uit koemelk)  
Tijdsinterval 30 minuten

|  |                         |
|--|-------------------------|
| Dosis 4: van 1-2 maanden: 75 ml                            | totaal 180 ml (2,4 g E) |
| van 2-4 maanden: 95 ml                                     | totaal 200 ml (2,7 g E) |
| van 4-6 maanden: 125 ml                                    | totaal 230 ml (3 g E)   |
| vanaf 6 maanden: 195 ml Nutramigen (resterende<br>voeding) | totaal 300 ml met 4 g E |
| 195 ml Nutrilon Pepti of Neocate (33 ml restant)           |                         |

2 uur observatie tijd



### Doseerschema: Friso Allergy Care provocatiekit

**NB: Niet het doseerschema zoals vermeld op de provocatiekit gebruiken als dat afwijkt!**

Dosis 1: 7 ml testvoeding (bevat ~100 mg Eiwit uit koemelk)

Toedienen met een spuitje, direct in de mond

Tijdsinterval 30 minuten

Dosis 2: 21 ml testvoeding (bevat ~300 mg Eiwit uit koemelk)

Tijdsinterval 30 minuten

Dosis 3: 71 ml testvoeding (bevat ~1000 mg Eiwit uit koemelk)

Tijdsinterval 30 minuten

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| Dosis 4: van 1-2 maanden: 72 ml | totaal 171 ml (~2,4 g E) (restant 179 ml) |
| van 2-4 maanden: 93 ml          | totaal 192 ml (~2,7 g E) (restant 158 ml) |
| van 4-6 maanden: 115 ml         | totaal 214 ml (~3 g E) (restant 136 ml)   |
| vanaf 6 maanden: 186 ml         | totaal 285 ml (~4 g E) (restant 65 ml)    |

2 uur observatie tijd

**Bijlage 11E**  
**DOSEERSHEMA**  
**VOOR EEN OPEN PROVOCATIE MET KOEMELK 1<sup>e</sup> LIJN**

**.....NAAM PROVOCATIEKIT ...**

Uitvoerende: .....

Naam patiënt: .....

Geb. datum: .....

Datum provocatie: ..... en .....

**Testvoeding: VERUM\* Nutramigen en Nutrilon Pepti provocatiekit of de oorspronkelijke standaardkunstvoeding**

**NB: Niet het doseerschema zoals vermeld op de provocatiekit gebruiken als dat afwijkt!**

Doseerschema:

Dosis 1: 7,5 ml VERUM\* testvoeding (bevat ~100 mg Eiwit uit koemelk) of  
7,5 ml oorspronkelijke standaardkunstvoeding  
Tijdsinterval 30 minuten

Dosis 2: 22,5 ml VERUM testvoeding (bevat ~300 mg Eiwit uit koemelk) of  
22,5 ml oorspronkelijke standaardkunstvoeding  
Tijdsinterval 30 minuten

Dosis 3: 75 ml VERUM testvoeding (bevat ~1000 mg Eiwit uit koemelk) of  
75 ml oorspronkelijke standaardkunstvoeding  
Tijdsinterval 30 minuten

|   |                            |
|---|----------------------------|
| Dosis 4: van 1-2 maanden: 75 ml                             | totaal 180 ml (2,4 g E)    |
| van 2-4 maanden: 95 ml                                      | totaal 200 ml (2,7 g E)    |
| van 4-6 maanden: 125 ml                                     | totaal 230 ml (3 g E)      |
| vanaf 6 maanden: 195 ml Nutramigen (resterende voeding)     | totaal 300 ml met 4 g E of |
| 195 ml Nutrilon Pepti (33 ml restant voeding niet geven) of |                            |
| 195 ml Neocate (33 ml restant voeding niet geven) of        |                            |
| 195 ml oorspronkelijke standaardkunstvoeding                |                            |

2 uur observatie tijd

\* Voor VERUM testvoeding: zie bijgeleverde code van de provocatiekit

## Doseerschema: Friso Allergy Care provocatiekit – VERUM\*

**NB: Niet het doseerschema zoals vermeld op de provocatiekit gebruiken als dat afwijkt!**

Dosis 1: 7 ml testvoeding (bevat ~100 mg Eiwit uit koemelk)

Toedienen met een spuitje, direct in de mond

Tijdsinterval 30 minuten

Dosis 2: 21 ml testvoeding (bevat ~300 mg Eiwit uit koemelk)

Tijdsinterval 30 minuten

Dosis 3: 71 ml testvoeding (bevat ~1000 mg Eiwit uit koemelk)

Tijdsinterval 30 minuten

|                                 |   |
|---------------------------------|---|
| Dosis 4: van 1-2 maanden: 72 ml | totaal 171 ml (~2,4 g E) (restant 179 ml) |
| van 2-4 maanden: 93 ml          | totaal 192 ml (~2,7 g E) (restant 158 ml) |
| van 4-6 maanden: 115 ml         | totaal 214 ml (~3 g E) (restant 136 ml)   |
| vanaf 6 maanden: 186 ml         | totaal 285 ml (~4 g E) (restant 65 ml)    |

2 uur observatie tijd

\* Voor VERUM testvoeding: zie bijgeleverde code van de provocatiekit

**Bijlage 11F**  
**DOSEERSHEMA**  
**VOOR EEN OPEN PROVOCATIE MET STANDAARDKUNSTVOEDING**  
**BEGINNEND OP LOCATIE EN THUIS AFGEMAAKT 1<sup>e</sup> LIJN**

Uitvoerende: .....

Naam patiënt: .....

Geb. datum: .....

Datum provocatie: .....

**Doseerschema:**

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

Een half uur observatie

Bij geen reactie kan de provocatie de volgende dag thuis worden afgemaakt

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.

## Bijlage 12

### VOORBEREIDING VAN DE KOEMELKPROVOCATIE 2<sup>E</sup> EN 3<sup>E</sup> LIJN

#### Patiëntgegevens:

Naam: .....

Patiëntnummer: .....

Geboortedatum: .....

Naam uitvoerende: .....

#### Verantwoordelijke arts:

Naam: ..... Seinnummer:.....

#### Arts-Achterwacht

Naam;..... Seinnummer; .....

#### Anamnese

Is er een sterke afname van symptomen door het koemelkvrije dieet?

0 ja

0 nee (indien nee: overleg met arts over indicatie van provocatie)

Worden standaardkunstvoedingen of melkproducten, zoals melk, yoghurt, danootje, kaas en smeerkaas nog steeds vermeden?

0 ja

0 nee (Indien nee: overleg met arts over indicatie van provocatie)

#### Medicatie

Medicatie gestaakt 0 ja, te weten .....

0 nee

Medicatie doorgebruikt 0 ja, te weten.....

0 nee

NB: Indien antihistaminica de laatste 72 uur of lokale corticosteroiden op de testdag zelf zijn door gebruikt kan de provocatie NIET doorgaan!

#### Gebruikte voeding

Het kind heeft de laatste 3 uur niet meer gegeten of gedronken, of een halve flesvoeding of een licht ontbijt gebruikt.

0 ja

0 nee, namelijk .....

(zo nee, overleg met de arts)

#### Allergieonderzoek:

0 niet verricht

0 wel verricht : 0 Specifiek IgE koemelk: ..... kU/l datum:.....

0 Huidtest met koemelk ..... mm datum .....  
0 huidtest niet verricht

### **Infuus**

Dient de patiënt voor de provocatie een infuus te krijgen? 0 ja 0 nee

Reden voor infuus:

### **Noodmedicatie**

Lengte:

Gewicht:

Bloeddruk:

Hartfrequentie:

*Adrenaline* (Ampul 1mg =1ml)

0,01 mg/kg intramusculair, max. 0,5 mg. Let op verdunning!

..... mg = ..... ml i.m. (dijbeen anterior-lateraal)

Of Auto-injector (Epipen, Jext, Anapen): Junior (tot 30 kg); volwassenen (vanaf 30 kg)  
(check houdbaarheidsdatum)

*Clemastine® (Tavegil)* )

0,025 mg/kg intraveneus of intramusculair (max. 2 mg)

..... mg i.v.

*Fenistil*druppels (1mg/ml)

1-3 jaar: 10 -15 druppels p.o.

*Xyzal* (tablet 5 mg, drank 0,5 mg/ml)

< 1 jaar: 0,25 mg /kg in 2 doses (off label)

1 - 2 jaar: 0,25 mg/kg in 2 doses (off label)

2 – 6 jaar: 2,5 mg/dag in 2 doses

6 – 18 jaar: 5 mg/dag in 1 dosis

*Aerius* (tablet 2,5 mg, 5 mg, stroop 0,5 mg/ml)

< 1 jaar 1,25 mg/dag = 2,5 ml (off label) in 1 dosis

1-5 jaar: 1,25 mg/dag = 2,5 ml in 1 dosis

6-11 jaar: 2,5 mg/dag in 1 dosis

12-18 jaar 5 mg/dag in 1 dosis

*Dexamethason* 0,1 mg/kg (max. 8 mg) intraveneus of intramusculair

..... mg i.v./i.m.

Hydrocortison 4 mg/kg (max. 100 mg) intraveneus of intramusculair  
..... mg i.v. /i.m.

Salbutamol® (Ventolin) zie 1<sup>e</sup> lijn dosisaerosol met voorzetkamer (nebule 2,5 mg/2,5 ml of  
5 mg/2,5 ml)

en

Atrovent (nebule van 500 mcg/2ml) dosisaerosol 20 ug (op indicatie aantal pufs ophogen)

via Sidestream vernevelaar met 8 liter zuurstof

<4 jaar: Ventolin 2,5 mg (nebule 2,5 mg/2,5 ml)  
Atrovent 250 mcg (1 ml van nebule 500 mcg/ml)

>4 jaar Ventolin 5 mg (nebule 5 mg/2,5 ml)  
Atrovent 500 mcg (2 ml van nebule 500 mcg/ml)

### Beoordeling conditie van de patiënt bij aanvang van de provocatie

Naam arts/verpleegkundige: .....

Bij aanvang van de provocatie moet het kind in een goede conditie zijn.

Afgelopen dagen klachten gehad? (indien ja, specificeren)

|                 |   |     |   |   |
|-----------------|---|-----|---|---|
| Neus/ogen       | 0 | nee | 0 | ja (verbeterd, wisselend, verslechterd) |
| Longen          | 0 | nee | 0 | ja (verbeterd, wisselend, verslechterd) |
| Huid            | 0 | nee | 0 | ja (verbeterd, wisselend, verslechterd) |
| Maag-darmkanaal | 0 | nee | 0 | ja (verbeterd, wisselend, verslechterd) |
| Andere          | 0 | nee | 0 | ja (verbeterd, wisselend, verslechterd) |

| Huidige medicatie        | naam  | dosis | laatste gebruik |
|--------------------------|-------|-------|-----------------|
| Antihistaminica          | ..... |       |                 |
| Longmedicatie:           | ..... |       |                 |
| ICS                      | ..... |       |                 |
| Luchtwegverwijder        | ..... |       |                 |
| Overig                   | ..... |       |                 |
| Huid                     | ..... |       |                 |
| Vette zalf               | ..... |       |                 |
| Steroïdcrème             | ..... |       |                 |
| Tacrolimus (Protopic)    | ..... |       |                 |
| en pimecrolimus (Elidel) | ..... |       |                 |
| Overig                   | ..... |       |                 |

### Lichamelijk onderzoek voor provocatie

Algemene indruk (verkoudheden, griep, vaccinatie gehad, overig):

Hals/Hoofd:

Longen:

Huid: (vul TIS-score in)

Temperatuur .....°C

Piekstroom .....l/min

Saturatie (O2) .....%

Overig:

**Tabel 2. Samenhang tussen de ernst van het eczeem, de scores van de afzonderlijke componenten van het eczeem en de 'three item severity' (TIS)-score.**

| Ernst eczeem | Erytheem          | Oedeem               | Excoriaties                         | TIS-score |
|--------------|-------------------|----------------------|-------------------------------------|-----------|
| mild         | geen-licht (0, 1) | geen-weinig (0, 1)   | geen-gering (0, 1)                  | 1, 2      |
| matig        | geen-matig (0-2)  | geen-matig (0-2)     | krabeffecten (0-2)                  | 3-5       |
| ernstig      | fors (2, 3)       | oedeem/papels (2, 3) | zeer duidelijke krabeffecten (2, 3) | 6-9       |

Toelichting: mild eczeem=maximale TIS-score kan 2 zijn, matig eczeem=maximale TIS-score kan 5 zijn, ernstig eczeem=maximale TIS-score kan 9 zijn. Allerlei varianten per component als onderdeel van de TIS-score zijn mogelijk, afhankelijk van de ernst (0-3) met steeds 3 als maximum.

**Mild constitutioneel eczeem:** betreft een licht erytheem, weinig tot geen oedeem en geen tot geringe krabeffecten.

**Matig constitutioneel eczeem:** betreft een matig erytheem, licht oedeem en wel aanwezige krabeffecten.

**Ernstig constitutioneel eczeem:** betreft een fors erytheem, oedeem/papels met duidelijke krabeffecten.

Totaal TIS-score:

**Kan de provocatie vandaag doorgaan?**

0 ja                      0 nee, want .....

**Te ondernemen acties:**

- 0 IC gewaarschuwd
- 0 Noteren in patiëntenstatus dat provocatie vandaag plaatsvindt
- 0 Informed consent innemen en in status opbergen



## Bijlage 13

### VOORBEREIDING VAN DE KOEMELKPROVOCATIE 1<sup>E</sup> LIJN

#### Patiëntgegevens:

Naam: .....

Patiëntnummer: .....

Geboortedatum: .....

**Naam uitvoerende:** .....

#### Verantwoordelijke arts:

Naam:

#### Anamnese

Is er een sterke afname van symptomen door het koemelkvrije dieet?

0 ja

0 nee (indien nee: overleg met arts over indicatie van provocatie)

Worden standaardkunstvoedingen of melkproducten, zoals melk, yoghurt, danootje, kaas en smeerkaas nog steeds vermeden?

0 ja

0 nee (Indien nee: overleg met arts over indicatie van provocatie)

Bij borstvoeding: Accepteert het kind een fles hypoallergene kunstvoeding?

0 zo ja, welke: ..... 0 zo nee: **Provocatie kan niet doorgaan!**

#### Medicatie

Medicatie gestaakt 0 ja, te weten .....

0 nee

Medicatie doorgebruikt 0 ja, te weten.....

0 nee

NB: Indien antihistaminica de laatste 72 uur of lokale corticosteroiden op de testdag zelf zijn door gebruikt kan de provocatie NIET doorgaan! (zie bijlage 5A)

Indien er gebruik van luchtwegverwijders is geweest in de dagen voorafgaand aan de provocatie, kan de provocatie NIET doorgaan.

#### Gebruikte voeding

Het kind heeft de laatste 3 uur niet meer gegeten of gedronken of een halve flesvoeding of een licht ontbijt gebruikt:

0 ja

0 nee, namelijk .....

(zo nee, overleg met de arts)

## Noodmedicatie

Lengte:

Gewicht:

Of Auto-injector (Epipen, Jext, Anapen): Junior (tot 30 kg); volwassenen (vanaf 30 kg)  
(check houdbaarheidsdatum)

*Xyzal* (tablet 5 mg, drank 0,5 mg/ml)

< 1 jaar: 0,25 mg /kg in 2 doses (off label)

1 - 2 jaar: 0,25 mg/kg in 2 doses (off label)

2 – 6 jaar: 2,5 mg/kg in 2 doses

6 – 18 jaar: 5 mg/kg in 1 dosis

*Aerius* (tablet 5 mg, stroop 0,5 mg/ml)

< 1 jaar 1,25 mg = 2,5 ml (off label)

1-5 jaar: 1,25 mg = 2,5 ml

6-11 jaar: 2,5 mg = 5 ml

12-18 jaar 5 mg = 10 ml

*Salbutamol*® (*Ventolin*) **dosisaerosol 100 ug (op indicatie aantal pufs ophogen)**

## Beoordeling conditie van de patiënt bij aanvang van de provocatie

Naam arts/verpleegkundige: .....

Bij aanvang van de provocatie moet het kind in een goede conditie zijn.

Afgelopen dagen klachten gehad? (indien ja, specificeren)

|                 |   |     |   |   |
|-----------------|---|-----|---|---|
| Neus/ogen       | 0 | nee | 0 | ja (verbeterd, wisselend, verslechterd) |
| Longen          | 0 | nee | 0 | ja (verbeterd, wisselend, verslechterd) |
| Huid            | 0 | nee | 0 | ja (verbeterd, wisselend, verslechterd) |
| Maag-darmkanaal | 0 | nee | 0 | ja (verbeterd, wisselend, verslechterd) |
| Andere          | 0 | nee | 0 | ja (verbeterd, wisselend, verslechterd) |

### Huidige medicatie

|                 | naam  | dosis | laatste gebruik |
|-----------------|-------|-------|-----------------|
| Antihistaminica | ..... |       |                 |
| Huid            | ..... |       |                 |
| Vette zalf      | ..... |       |                 |
| Steroïdcrème    | ..... |       |                 |
| Overig          | ..... |       |                 |

**NB: Indien het kind onderhoudsmedicatie voor de luchtwegen gebruikt of recent (korter dan 6 weken geleden) of regelmatig Ventolin heeft gebruikt vanwege bronchusobstructie mag de provocatie niet in de 1<sup>e</sup> lijn worden uitgevoerd**

- 1 Er is voldaan aan de Exclusiecriteria voor provocatie in de 1<sup>e</sup> lijn, er is namelijk geen sprake van:

1. Ernstige en levensbedreigende reacties na ingestie van of contact

met koemelk:

- anafylactische reactie van Muellerstadium 3 of 4;
  - ademhalingsproblemen zoals astmatische klachten, stridor bij inademen, zwelling in de keel etc.;
  - wegraken of shock;
  - ernstige gastro-intestinale klachten bij ingestie;
2. Andere dan in Tabel 1 genoemde symptomen;
  3. Angio-oedeem;
  4. Astma-achtige klachten; gebruik van onderhoudsmedicatie of regelmatig of recent (korter dan 6 weken geleden) gebruik van Ventolin vanwege bronchusobstructie;
  5. Ernstig constitutioneel eczeem met TIS-score  $\geq 6$  verstaan, niet adequaat onder controle te krijgen m.b.v. lokale corticosteroïden klasse 2 of 3 (d.w.z. terugkerend constitutioneel eczeem na het staken van de behandeling gedurende een paar weken, zonder andere uitlokkende factoren en met goede therapietrouw);
  6. Late reacties bij herhaalde inname of onduidelijke reacties;
  7. Ouders die niet in staat of bereid zijn tot het doorlopen van het gehele traject en
  8. Zich niet willen conformeren aan de uitslag van de test;
  9. Kinderen ouder dan 1 jaar (op het CB) voor de initiële diagnostiek.

**NB: Indien er sprake is van één van bovenstaande exclusiecriteria mag de provocatie niet in de 1<sup>e</sup> lijn worden uitgevoerd**

#### **Lichamelijk onderzoek voor provocatie**

Algemene indruk (verkoudheden, griep, vaccinatie gehad, overig): bij bovenste luchtweginfecties, maagdarminfectie, huidinfecties en/of koorts: provocatietest uitstellen totdat kind beter is.

Hals/Hoofd:

Longen:

Huid: (vul TIS-score in)

Temperatuur .....°C

Overig:

**Tabel 2. Samenhang tussen de ernst van het eczeem, de scores van de afzonderlijke componenten van het eczeem en de 'three item severity' (TIS)-score.**

| Ernst eczeem | Erytheem          | Oedeem               | Excoriaties                         | TIS-score |
|--------------|-------------------|----------------------|-------------------------------------|-----------|
| mild         | geen-licht (0, 1) | geen-weinig (0, 1)   | geen-gering (0, 1)                  | 1, 2      |
| matig        | geen-matig (0-2)  | geen-matig (0-2)     | krabeffecten (0-2)                  | 3-5       |
| ernstig      | fors (2, 3)       | oedeem/papels (2, 3) | zeer duidelijke krabeffecten (2, 3) | 6-9       |

Toelichting: mild eczeem=maximale TIS-score kan 2 zijn, matig eczeem=maximale TIS-score kan 5 zijn, ernstig eczeem=maximale TIS-score kan 9 zijn. Allerlei varianten per component als onderdeel van de TIS-score zijn mogelijk, afhankelijk van de ernst (0-3) met steeds 3 als maximum.

**Mild eczeem:** betreft een licht erytheem, weinig tot geen oedeem en geen tot geringe krabeffecten.

**Matig eczeem:** betreft een matig erytheem, licht oedeem en wel aanwezige krabeffecten.

**Ernstig eczeem:** betreft een fors erytheem, oedeem/papels met duidelijke krabeffecten.

Totaal TIS-score:

**Kan de provocatie vandaag doorgaan?**

0 ja                      0 nee, want .....

**Te ondernemen acties:**

- 0 Noteren in patiëntenstatus dat provocatie vandaag plaatsvindt
- 0 Noteren dat de ouders hebben toegestemd met de provocatie

**Bijlage 14A. SYMPTOOMSCOREFORMULIER DUBBELBLINDE PLACEBOGECONTROLEERDEKOEMELK PROVOCATIE 2<sup>E</sup> EN 3<sup>E</sup> LIJN**

Betreft **0 TEST DAG 1** (Voor zowel TEST DAG 1 en TEST DAG 2 wordt dit formulier ingevuld)  
**0 TESTDAG 2**

Naam kind: .....

Geboorte datum: .....

Testdatum:.....

**0** Type testvoeding : .....

**0** Infuus hoeft niet ingebracht

**0** Infuus ingebracht

Voorbeeld registratie van symptomen

|                  | Dosis<br>1<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis<br>2<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis<br>3<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis<br>4<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis<br>5<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis<br>6<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis<br>7<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis<br>8<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: |
|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|
| <b>Tijdstip</b>  | <b>8.00</b>         |                  | <b>8.30</b>         |                  | <b>09.00</b>        |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| <b>Symptomen</b> |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Jeuk             |                     |                  |                     |                  |                     | <b>09.20</b>     |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |

|  | Dosis<br>1<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis<br>2<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis<br>3<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis<br>4<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis<br>5<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis<br>6<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis<br>7<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis<br>8<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: |
|--|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|
| <b>Tijdstip</b>  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| <b>Symptomen</b>   |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Jeuk   |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Roodheid   |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Lokale<br>urticaria                                      |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Gegenerali-<br>seerde urtica-<br>ria                     |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Zwelling   |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Overig   |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| <b>Gastro-<br/>intestinaal</b>                           |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Angio-oedeem<br>van de lippen,<br>tong en gehe-<br>melte |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Jeuk in de<br>mond                                       |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| (Krampende)<br>buikpijn                                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Misselijkheid  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Spugen (een-<br>malig)                                   |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |

|                              | Dosis<br>1<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis<br>2<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis<br>3<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis<br>4<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis<br>5<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis<br>6<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis<br>7<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis<br>8<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: |
|------------------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|
| Herhaald spu-<br>gen         |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Diarree                      |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Overig                       |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| <b>Respiratoir</b>           |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Neusobstructie               |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Niezen                       |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Conjunctivitis               |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Loopneus                     |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Gevoel van<br>zwellings keel |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Stridor/ Hees-<br>heid       |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Hoesten                      |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Moeilijk slikken             |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Benauwdheid                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Astma aanval                 |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Overige                      |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| <b>Cardio-<br/>Vasculair</b> |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |





**Medicatie gegeven?** 0 nee, 0 ja, namelijk

0 antihistaminicum per os/iv  
0 luchtwegverwijders  
0 adrenaline  
0 anders, nl.: .....

**Lichamelijk onderzoek aan einde testdag**

Algemene indruk:

Hals/Hoofd:

Longen:

Huid: (*vul TIS-score in*)

Naam beoordelaar: .....

Bloeddruk:

Hartfrequentie:

Temperatuur .....°C

Piekstroom .....l/min

Saturatie (O<sub>2</sub>) .....%

Overig:

**Te ondernemen acties:**

0 Belafsprak met ouders voor over 48 uur

0 Symptoomscoreformulier voor thuis meegeven

0 Check bij de ouders of ze weten wat ze moeten doen bij reacties thuis (contact gegevens – zie Patiënteninformatie)

0 Check bij de ouders dat ze weten dat ze het koemelkvrije dieet nog moeten houden

0 Voorlopige uitslag provocatie in status noteren

**(Telefonische) Controle na 48 uur**

Datum:

Naam arts/verpleegkundige:

Sinds provocatie klachten veranderd? Indien ja, specificeren.....

Neus/ogen 0 nee 0 ja, namelijk .....

Longen 0 nee 0 ja, namelijk .....

Huid 0 nee 0 ja, namelijk .....

Andere 0 nee 0 ja, namelijk .....

Wanneer zijn deze klachten opgetreden (hoeveel uren na provocatie)? .....  
Medicatie veranderd sinds laatste provocatie? Indien ja, specificeren. ....

### Objectivatie symptomen (bij optredende symptomen binnen 48 uur)

Datum:

Tijdstip:

Naam arts/verpleegkundige:

|           |       |   |                    |
|-----------|-------|---|--------------------|
| Neus/ogen | 0 nee | 0 | ja, te weten ..... |
| Longen    | 0 nee | 0 | ja, te weten ..... |
| Huid      | 0 nee | 0 | ja, te weten ..... |
| Andere    | 0 nee | 0 | ja te weten.....   |

0 Symptoomscoreformulier voor thuis opgeborgen in het dossier van de patiënt.

### Conclusie provocatie dag

Provocatie is reglementair afgerond ( tenminste 75% van de laatst gegeven dosis gedronken): 0 ja 0 nee

Indien ja:

- 0 Er is een objectieve reactie opgetreden
- 0 Er zijn herhaalde of persisterende subjectieve reactie opgetreden
- 0 Er zijn geen reacties opgetreden

Indien nee:

- 0 Het kind weigerde de voeding volledig te drinken
- 0 De provocatie is gestaakt op verzoek op de ouders
- 0 Anders, te weten .....

### Beoordeling provocatie dag:

- 0 De provocatiedag is positief
- 0 De provocatie dag is negatief
- 0 De provocatie dag is dubieus of onbeslist

Toelichting:

Een provocatie is geslaagd als, bij het uitblijven van een reactie, tenminste t/m 75% van de laatste provocatiedosis is ingenomen.  
Een provocatie is negatief of onbeslist bij milde objectieve of aanhoudende subjectieve klachten op de laatste provocatiedosis.

**EINDBEOORDELING DUBBELBLINDE PLACEBOGECONTROLEERDE KOEMELK PROVOCATIE**

0      Verbreek de code:    0      Provocatie dag 1 was verum / placebo  
   0      Provocatie dag 2 was verum / placebo

**Eindbeoordeling provocatie test**

0      De provocatie dag met verum was: ..... (positief, negatief of onbeslist)  
 0      De provocatie dag met placebo was: .....(positief, negatief of onbeslist)  
 0      Eindbeoordeling DBPGVP: .....(positief, negatief of onbeslist)

**Toelichting**

| <b>Verum</b>   | <b>Placebo</b> | <b>Eindbeoordeling DBPGVP</b> |
|--|----------------|-------------------------------|
| Positief   | Negatief       | Positief                      |
| Negatief   | Negatief       | Negatief                      |
| Negatief (of positief, maar minder positief dan placebo) | Positief       | Negatief                      |
| Positief   | Positief       | Negatief of onbeslist*        |

\* Overleg met een gespecialiseerd centrum: Bij duidelijke verum reacties is de uitslag onbeslist en wordt de DBPCFC herhaald.

\* Bij minder duidelijke of vertraagde verum reacties is de uitslag negatief of onbeslist. Herintroduceer koemelk of doe een verlengde DBPGVP.

Een provocatie is geslaagd als, bij het uitblijven van een reactie, ten minste t/m 75% van de laatste provocatiedosis is ingenomen.

## FOLLOW-UP DUBBELBLINDE PLACEBOGECONTROLEERDE KOEMELK PROVOCATIE

### Vervolg advies en te ondernemen acties:

- 0 Koemelkvrij dieet handhaven (bij positieve test)
- 0 Koemelk thuis introduceren volgens thuis introductieschema (bij negatieve test)
  
- 0 Klinisch introduceren (op indicatie, bij negatieve test)
- 0 DBPGVP herhalen
  
- 0 Informeer de huisarts, consultatiebureau arts, kinderarts en diëtiste

### Acties

Verwijs zo nodig naar de diëtiste  
Geef thuisintroductie schema voor koemelk mee  
Maak telefonische afspraak voor over een maand  
Maak afspraak  
Maak afspraak of verwijs naar gespecialiseerde 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> lijn  
Schrijf rapportage

### Controle thuisintroductie

Controleer na een maand of melkproducten inderdaad zijn geïntroduceerd.

Wanneer de klachten opnieuw optreden kan de introductie worden gestaakt en na enige tijd weer worden hervat.

- 0 Introductie van melkproducten is probleemloos gegaan
- 0 Bij de introductie van melkproducten zijn er weer klachten opgetreden,  
Namelijk .....

|            |   |  |
|------------|---|--|
| Vervolgens | 0 | zijn melkproducten opnieuw weggelaten      |
|            | 0 | is patiënt melkproducten blijven gebruiken |
|            | 0 | zijn er opnieuw klachten opgetreden        |

Toelichting:

.....  
.....

Als de klachten dan opnieuw optreden bij herhaalde inname wordt een **verlengde DBPGVP** uitgevoerd.

Hiervoor kan ook worden verwezen naar de gespecialiseerde 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> lijn omdat de interpretatie moeilijk kan (zie formulier verlengde DBPGVP)

## EINDBEOORDELING VERLENGDE DUBBELBLINDE PLACEBO GECONTROLEERDE PROVOCATIE MET KOEMELK

- 0 Verbreek de code: 0 Provocatie week 1 was verum / placebo
- 0 Provocatie week 2 was verum / placebo

### Eindbeoordeling provocatie test

- 0 De provocatie dag met verum was: ..... (positief, negatief of onbeslist)
- 0 De provocatie dag met placebo was: ..... (positief, negatief of onbeslist)
- 0 Eindbeoordeling verlengde DBPGVP: ..... (positief, negatief of onbeslist)

| Verum  | Placebo  | Eindbeoordeling DBPGVP |
|--|----------|------------------------|
| Positief   | Negatief | Positief               |
| Negatief   | Negatief | Negatief               |
| Negatief (of positief, maar minder positief dan placebo) | Positief | Negatief               |
| Positief   | Positief | Negatief of onbeslist* |

\* Overleg met een gespecialiseerd centrum: Bij duidelijke verum reacties is de uitslag onbeslist en wordt de DBPCFC herhaald.

\* Bij onduidelijke verum reacties op de laatste dosis is de uitslag negatief. Herintroduceer koemelk.

## FOLLOW-UP VERLENGDE DUBBELBLINDE PLACEBOGECONTROLEERDE KOEMELK PROVOCATIE

### Vervolg advies en te ondernemen acties:

- 0 Koemelkvrij dieet handhaven (bij positieve test)
- 0 Koemelk thuis introduceren
  
- 0 Informeer de huisarts, consultatiebureau arts, kinderarts en diëtiste

### Acties

Verwijs zo nodig naar de diëtiste  
Laat alle melkproducten gebruiken  
Maak telefonische afspraak voor over een maand  
Schrijf rapportage

**Bijlage 14B. SYMPTOOMSCOREFORMULIER DUBBELBLINDE PLACEBOGECONTROLEERDEKOEMELK PROVOCATIE 1<sup>E</sup> LIJN**  
**(Voor zowel TEST DAG 1 en TEST DAG 2 wordt dit formulier ingevuld)**

Betreft **0 TEST DAG 1**

**0 TESTDAG 2**

Naam kind: .....

Geboorte datum: .....

Testdatum:.....

Type testvoeding : .....

Voorbeeld registratie van symptomen

|                  | Dosis 1<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis 2<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis 3<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis 4<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: |
|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| <b>Tijdstip</b>  | <b>8.00</b>      |                  | <b>8.30</b>      |                  | <b>09.00</b>     |                  |                  |                  |
| <b>Symptomen</b> |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
| Jeuk             |                  |                  |                  |                  |                  | <b>09.20</b>     |                  |                  |

**Symptoom registratie**

|                  | Dosis 1<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis 2<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis 3<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis 4<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: |
|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| <b>Tijdstip</b>  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
| <b>Symptomen</b> |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
|                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
|                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
|                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |



**Te ondernemen acties:**

- 0 Belafsprak met ouders voor over 48 uur
- 0 Symptoomscoreformulier voor thuis meegeven
- 0 Check bij de ouders of ze weten wat ze moeten doen bij reacties thuis (contact gegevens – zie Patiënteninformatie)
- 0 Check bij de ouders dat ze weten dat ze het koemelkvrije dieet nog moeten houden
- 0 Voorlopige uitslag provocatie in status noteren

**(Telefonische) Controle na 48 uur**

Datum:

Naam arts/verpleegkundige:

Sinds provocatie klachten veranderd? Indien ja, specificeren.....

Neus/ogen            0 nee 0 ja, namelijk .....

Longen                0 nee 0 ja, namelijk .....

Huid                   0 nee 0 ja, namelijk .....

Andere                0 nee 0 ja, namelijk .....

Wanneer zijn deze klachten opgetreden (hoeveel uren na provocatie)? .....

Medicatie veranderd sinds laatste provocatie? Indien ja, specificeren. ....

**Objectivatie symptomen (bij optredende symptomen binnen 48 uur)**

Datum:

Tijdstip:

Naam arts/verpleegkundige:

Neus/ogen            0 nee            0        ja, te weten .....

Longen                0 nee            0        ja, te weten .....

Huid                   0 nee            0        ja, te weten .....

Andere                0 nee            0        ja te weten.....

0 Symptoomscoreformulier voor thuis opgeborgen in het dossier van de patiënt.

**Conclusie provocatie dag**

Provocatie is reglementair afgerond ( tenminste 75% van de laatst gegeven dosis gedronken):            0 ja    0 nee



Indien ja:

- 0 Er is een objectieve reactie opgetreden
- 0 Er zijn herhaalde of persisterende subjectieve reactie opgetreden
- 0 Er zijn geen reacties opgetreden

Indien nee:

- 0 Het kind weigerde de voeding volledig te drinken
- 0 De provocatie is gestaakt op verzoek op de ouders
- 0 Anders, te weten .....

**Beoordeling provocatie dag:**

- 0 De provocatiedag is positief
- 0 De provocatie dag is negatief
- 0 De provocatie dag is dubieus of onbeslist

Toelichting: .....

Een provocatie is geslaagd als, bij het uitblijven van een reactie, tenminste t/m 75% van de laatste provocatiedosis is ingenomen.  
Een provocatie is negatief of onbeslist bij milde objectieve of aanhoudende subjectieve klachten op de laatste provocatiedosis.

## EINDBEOORDELING DUBBELBLINDE PLACEBOGECONTROLEERDE KOEMELK PROVOCATIE

0      Verbreek de code:    0      Provocatie dag 1 was verum / placebo  
                                      0      Provocatie dag 2 was verum / placebo

### Eindbeoordeling provocatie test

0      De provocatie dag met verum was: ..... (positief, negatief of onbeslist)  
0      De provocatie dag met placebo was: .....(positief, negatief of onbeslist)  
0      Eindbeoordeling DBPGVP: .....(positief, negatief of onbeslist)

### Toelichting

| <b>Verum</b>   | <b>Placebo</b> | <b>Eindbeoordeling DBPGVP</b> |
|--|----------------|-------------------------------|
| Positief   | Negatief       | Positief                      |
| Negatief   | Negatief       | Negatief                      |
| Negatief (of positief, maar minder positief dan placebo) | Positief       | Negatief                      |
| Positief   | Positief       | Negatief of onbeslist*        |

\* Overleg met een gespecialiseerd centrum: Bij duidelijke verum reacties is de uitslag onbeslist en wordt de DBPCFC in de 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> lijn herhaald.

\* Bij minder duidelijke of vertraagde verum reacties is de uitslag negatief of onbeslist. Herintroduceer koemelk of verwijst naar de (gespecialiseerde) 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> lijn voor een verlengde DBPGVP.

Een provocatie is geslaagd als, bij het uitblijven van een reactie, ten minste t/m 75% van de laatste provocatiedosis is ingenomen.

## FOLLOW-UP DUBBELBLINDE PLACEBOGECONTROLEERDE KOEMELK PROVOCATIE

### Vervolg advies en te ondernemen acties:

- 0 Koemelkvrij dieet handhaven (bij positieve test)
- 0 Koemelk thuis introduceren volgens thuis introductieschema (bij negatieve test)
  
- 0 Klinisch introduceren (op indicatie, bij negatieve test)
- 0 Bij onbesliste test
- 0 Informeer de huisarts, consultatiebureau arts, kinderarts en diëtiste

### Acties

Verwijs zo nodig naar de diëtiste  
Geef thuisintroductie schema voor koemelk mee  
Maak telefonische afspraak voor over een maand  
Maak afspraak  
Verwijs naar (gespecialiseerde) 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> lijn  
Schrijf rapportage

### Controle thuisintroductie

Controleer na een maand of melkproducten inderdaad zijn geïntroduceerd.

Wanneer de klachten opnieuw optreden kan de introductie worden gestaakt en na enige tijd weer worden hervat.

- 0 Introductie van melkproducten is probleemloos gegaan
- 0 Bij de introductie van melkproducten zijn er weer klachten opgetreden,  
Namelijk .....
  
- Vervolgens    0        zijn melkproducten opnieuw weggelaten
- 0        is patiënt melkproducten blijven gebruiken
- 0        zijn er opnieuw klachten opgetreden

Toelichting:

.....

Als de klachten dan opnieuw optreden wordt verwezen naar de (gespecialiseerde) 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> lijn voor een **verlengde DBPGVP**.

Bijlage 15A. SYMPTOOMSCOREFORMULIER OPEN KOEMELK PROVOCATIE 2<sup>E</sup> EN 3<sup>E</sup> LIJN

Naam kind: .....

Geboorte datum: .....

Testdatum:.....

0 Type testvoeding : .....

0 Infuus hoeft niet ingebracht

0 Infuus ingebracht

Voorbeeld registratie van symptomen

|                  | Dosis<br>1<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis<br>2<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis<br>3<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis<br>4<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis<br>5<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis<br>6<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis<br>7<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis<br>8<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: |
|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|
| <b>Tijdstip</b>  | <b>8.00</b>         |                  | <b>8.30</b>         |                  | <b>09.00</b>        |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| <b>Symptomen</b> |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Jeuk             |                     |                  |                     |                  |                     | <b>09.20</b>     |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |

|  | Dosis<br>1<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis<br>2<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis<br>3<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis<br>4<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis<br>5<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis<br>6<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis<br>7<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis<br>8<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: |
|--|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|
| <b>Tijdstip</b>  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| <b>Symptomen</b>   |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Jeuk   |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Roodheid   |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Lokale<br>urticaria                                      |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Gegenerali-<br>seerde urtica-<br>ria                     |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Zwelling   |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Overig   |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| <b>Gastro-<br/>intestinaal</b>                           |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Angio-oedeem<br>van de lippen,<br>tong en gehe-<br>melte |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Jeuk in de<br>mond                                       |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| (Krampende)<br>buikpijn                                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Misselijkheid  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Spugen (een-<br>malig)                                   |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |

|                              | Dosis<br>1<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis<br>2<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis<br>3<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis<br>4<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis<br>5<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis<br>6<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis<br>7<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis<br>8<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: |
|------------------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|------------------|
| Herhaald spu-<br>gen         |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Diarree                      |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Overig                       |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| <b>Respiratoir</b>           |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Neusobstructie               |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Niezen                       |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Conjunctivitis               |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Loopneus                     |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Gevoel van<br>zwellings keel |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Stridor/ Hees-<br>heid       |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Hoesten                      |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Moeilijk slikken             |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Benauwdheid                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Astma aanval                 |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| Overige                      |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |
| <b>Cardio-<br/>Vasculair</b> |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |                     |                  |



**Medicatie gegeven?** 0 nee, 0 ja, namelijk

0 antihistaminicum per os/iv  
0 luchtwegverwijders  
0 adrenaline  
0 anders, nl.: .....

**Lichamelijk onderzoek aan einde testdag**

Algemene indruk:

Hals/Hoofd:

Longen:

Huid: (*vul TIS-score in*)

Bloeddruk:

Hartfrequentie:

Temperatuur .....°C

Piekstroom .....l/min

Saturatie (O<sub>2</sub>) .....%

Overig:

Naam beoordelaar: .....

**Te ondernemen acties:**

- 0 Belafsprak met ouders voor over 48 uur
- 0 Symptoomscoreformulier voor thuis meegeven
- 0 Check bij de ouders of ze weten wat ze moeten doen bij reacties thuis (contact gegevens – zie Patiënteninformatie)
- 0 Check bij de ouders dat ze weten dat ze het koemelkvrije dieet nog moeten houden
- 0 Voorlopige uitslag provocatie in status noteren

**(Telefonische) Controle na 48 uur**

Datum:

Naam arts/verpleegkundige:

Sinds provocatie klachten veranderd? Indien ja, specificeren.....

Neus/ogen 0 nee 0 ja, namelijk .....

Longen 0 nee 0 ja, namelijk .....

Huid 0 nee 0 ja, namelijk .....

Andere 0 nee 0 ja, namelijk .....



Wanneer zijn deze klachten opgetreden (hoeveel uren na provocatie)? .....  
Medicatie veranderd sinds laatste provocatie? Indien ja, specificeren. ....

### Objectivatie symptomen (bij optredende symptomen binnen 48 uur)

Datum:

Tijdstip:

Naam arts/verpleegkundige:

|           |                              |                          |                    |
|-----------|------------------------------|--------------------------|--------------------|
| Neus/ogen | <input type="checkbox"/> nee | <input type="checkbox"/> | ja, te weten ..... |
| Longen    | <input type="checkbox"/> nee | <input type="checkbox"/> | ja, te weten ..... |
| Huid      | <input type="checkbox"/> nee | <input type="checkbox"/> | ja, te weten ..... |
| Andere    | <input type="checkbox"/> nee | <input type="checkbox"/> | ja te weten.....   |

0 Symptoomscoreformulier voor thuis opgeborgen in het dossier van de patiënt.

### Conclusie provocatie

Provocatie is reglementair afgerond ( tenminste 75% van de laatst gegeven dosis gedronken):  ja  nee

Indien ja:

- Er is een objectieve reactie opgetreden
- Er zijn herhaalde of persisterende subjectieve reactie opgetreden
- Er zijn geen reacties opgetreden

Indien nee:

- Het kind weigerde de voeding volledig te drinken
- De provocatie is gestaakt op verzoek op de ouders
- Anders, te weten .....

### Beoordeling provocatie dag en follow-up:

- De Open provocatie is positief
- De Open provocatie is negatief

### Te ondernemen acties

- (Verwijs naar 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> lijn voor) DBPGVP  
Verwijs zo nodig naar de diëtiste
- Geef thuisinstructie schema voor koemelk mee
- Maak telefonische afspraak voor over een maand

- |   |   |   |   |
|---|---|---|---|
| 0 | De Open provocatie is dubieus of onbeslist                            | 0 | Op indicatie: introduceer koemelk klinisch  |
| 0 | Informeer de huisarts, consultatiebureau arts, kinderarts en diëtiste | 0 | (Verwijs naar gespecialiseerde 2 <sup>e</sup> of 3 <sup>e</sup> lijn voor) DBPGVP |
|   |   | 0 | Schrijf rapportage  |

Toelichting:

Een provocatie is negatief of onbeslist bij milde objectieve of aanhoudende subjectieve klachten op de laatste provocatiedosis. Herintroduceer koemelk in het dieet of overleg met een collega over de uitslag van de test.

**Controle thuisintroductie**

Controleer na een maand of melkproducten inderdaad zijn geïntroduceerd.

Wanneer de klachten opnieuw optreden kan de introductie worden gestaakt en na enige tijd weer worden hervat.

- 0 Introductie van melkproducten is probleemloos gegaan
- 0 Bij de introductie van melkproducten zijn er weer klachten opgetreden, Namelijk .....

- |            |   |  |
|------------|---|--|
| Vervolgens | 0 | zijn melkproducten opnieuw weggelaten      |
|            | 0 | is patiënt melkproducten blijven gebruiken |
|            | 0 | zijn er opnieuw klachten opgetreden        |

Toelichting:

.....

.....

Als de klachten dan opnieuw optreden bij herhaalde inname wordt een **verlengde DBPGVP** uitgevoerd.

Hiervoor kan ook worden verwezen naar de gespecialiseerde 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> lijn omdat de interpretatie moeilijk kan (zie formulier verlengde DBPGVP – bijlage 14A)

**Bijlage 15B.**

**SYMPTOOMSCOREFORMULIER OPEN KOEMELK PROVOCATIE 1<sup>e</sup> lijn**

**Naam kind:** .....

**Geboorte datum:** .....

**Testdatum:**.....

**Type testvoeding :** .....

Voorbeeld registratie van symptomen

|                  | Dosis 1<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis 2<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis 3<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis 4<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: |
|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| <b>Tijdstip</b>  | <b>8.00</b>      |                  | <b>8.30</b>      |                  | <b>09.00</b>     |                  |                  |                  |
| <b>Symptomen</b> |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
| Jeuk             |                  |                  |                  |                  |                  | <b>09.20</b>     |                  |                  |

**Symptoom registratie**

|                  | Dosis 1<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis 2<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis 3<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: | Dosis 4<br>Tijd: | Reactie<br>Tijd: |
|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|------------------|
| <b>Tijdstip</b>  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
| <b>Symptomen</b> |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
|                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
|                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |
|                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |                  |



**Te ondernemen acties:**

- 0 Belafpraak met ouders voor over 48 uur
- 0 Symptoomscoreformulier voor thuis meegeven
- 0 Check bij de ouders of ze weten wat ze moeten doen bij reacties thuis (contact gegevens – zie Patiënteninformatie)
- 0 Check bij de ouders dat ze weten dat ze het koemelkvrije dieet nog moeten houden
- 0 Voorlopige uitslag provocatie in status noteren

**(Telefonische) Controle na 48 uur**

Datum:

Naam arts/verpleegkundige:

Sinds provocatie klachten veranderd? Indien ja, specificeren.....

Neus/ogen            0 nee   0 ja, namelijk .....

Longen                0 nee   0 ja, namelijk .....

Huid                    0 nee   0 ja, namelijk .....

Andere                0 nee   0 ja, namelijk .....

Wanneer zijn deze klachten opgetreden (hoeveel uren na provocatie)? .....

Medicatie veranderd sinds laatste provocatie? Indien ja, specificeren. ....

**Objectivatie symptomen (bij optredende symptomen binnen 48 uur)**

Datum:

Tijdstip:

Naam arts/verpleegkundige:

Neus/ogen            0 nee            0        ja, te weten .....

Longen                0 nee            0        ja, te weten .....

Huid                    0 nee            0        ja, te weten .....

Andere                0 nee            0        ja te weten.....

0 Symptoomscoreformulier voor thuis opgeborgen in het dossier van de patiënt.

**Conclusie provocatie**

Provocatie is reglementair afgerond ( tenminste 75% van de laatst gegeven dosis gedronken):            0 ja    0 nee

Indien ja:

- 0 Er is een objectieve reactie opgetreden
- 0 Er zijn herhaalde of persisterende subjectieve reactie opgetreden
- 0 Er zijn geen reacties opgetreden

Indien nee:

- 0 Het kind weigerde de voeding volledig te drinken
- 0 De provocatie is gestaakt op verzoek op de ouders
- 0 Anders, te weten .....

### Beoordeling provocatie dag en follow-up:

- 0 De Open provocatie is positief
- 0 De Open provocatie is negatief
- 0 De Open provocatie is dubieus of onbeslist
- 0 Informeer de huisarts, consultatiebureau arts, kinderarts en diëtiste

### Te ondernemen acties

- 0 (Verwijs naar 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> lijn voor) DBPGVP  
Verwijs zo nodig naar de diëtiste
- 0 Geef thuisintroductie schema voor koemelk mee
- 0 Maak telefonische afspraak voor over een maand
- 0 Op indicatie: introduceer koemelk klinisch
- 0 Verwijs naar gespecialiseerde 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> lijn voor DBPGVP
- 0 Schrijf rapportage

### Toelichting:

Een provocatie is negatief of onbeslist bij milde objectieve of aanhoudende subjectieve klachten op de laatste provocatiedosis. Herintroduceer koemelk in het dieet of overleg met een collega over de uitslag van de test.

### Controle thuisintroductie

Controleer na een maand of melkproducten inderdaad zijn geïntroduceerd.

Wanneer de klachten opnieuw optreden kan de introductie worden gestaakt en na enige tijd weer worden hervat.

- 0 Introductie van melkproducten is probleemloos gegaan
- 0 Bij de introductie van melkproducten zijn er weer klachten opgetreden,  
Namelijk .....

- Vervolgens 0 zijn melkproducten opnieuw weggelaten
- 0 is patiënt melkproducten blijven gebruiken
- 0 zijn er opnieuw klachten opgetreden

Toelichting:

.....

.....

Als de klachten dan opnieuw optreden bij herhaalde inname wordt een **verlengde DBPGVP** uitgevoerd.  
Hiervoor wordt verwezen naar de gespecialiseerde 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> lijn omdat de interpretatie moeilijk kan (zie formulier verlengde DBPGVP – bijlage 14A)

**Bijlage 15C. SYMPTOOMSCOREFORMULIER OPEN KOEMELK PROVOCATIE -BEGINNEND OP LOKATIE EN THUIS AFGEMAAKT**  
**1<sup>E</sup> LIJN**

**Naam kind:** .....

**Geboorte datum:** .....

**Testdatum:**.....

**Type testvoeding (naam oorspronkelijke kunstvoeding:** .....

**Geef op lokatie 10 ml van de oorspronkelijke kunstvoeding, eventueel gevolgd door een sterk gehydrolyseerde flesvoeding (eHF)**

Registratie van symptomen

|                 | 10 ml oorspronkelijke flesvoeding | Tijdstip | Symptomen |
|-----------------|-----------------------------------|----------|-----------|
| <b>Tijdstip</b> |                                   |          |           |

**Symptomen kunnen zijn:**

**Huid:** Jeuk; roodheid; lokale urticaria; gegeneraliseerde urticaria; zwelling; overige

**Gastro-intestinaal:**Angio-oedeem van de lippen, tong en gehemelte; jeuk in de mond; (krampende) buikpijn; misselijkheid; spugen (eenmalig); herhaald spugen; diarree, overige

**Respiratoir:** Neusobstructie; niezen; conjunctivitis; loopneus; gevoel van zwelling keel; stridor/heesheid; hoesten; moeilijk slikken; benauwdheid; astma aanval; overige

**Cardio-Vasculair:** Tachycardie; slap worden; hypotensie; verminderd bewustzijn; acute gedragsverandering; overige

**Medicatie gegeven?** 0 nee, 0 ja, namelijk



### Lichamelijk onderzoek na een half uur observatie

Naam beoordelaar:

Algemene indruk:

Hals/Hoofd:

Longen:

Huid: (*vul TIS-score in*)

### Hierna gaat het kind naar huis en wordt de provocatie thuis de volgende dag voortgezet

#### Dag 2:

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

#### Dag 3:

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

#### Dag 4 t/m 7: Uitsluitend oorspronkelijke standaardkunstvoeding

#### **Te ondernemen acties:**

- 0 Controleer of de ouders goed hebben begrepen hoe de provocatie thuis moet worden afgemaakt
- 0 Belafspreek met ouders voor over 1 week
- 0 Symptoomscoreformulier voor thuis meegeven (bijlage 16)
- 0 Check bij de ouders of ze weten wat ze moeten doen bij reacties thuis (contact gegevens – zie Patiënteninformatie)
- 0 Check bij de ouders dat ze weten dat ze het koemelkvrije dieet nog moeten houden
- 0 Voorlopige uitslag provocatie in status noteren

#### **(Telefonische) Controle na 1 week**

Datum:

Naam arts/verpleegkundige:

Sinds provocatie klachten veranderd? Indien ja, specificeren.....

Neus/ogen            0 nee 0 ja, namelijk .....

Longen                    0 nee 0 ja, namelijk .....

Huid                      0 nee 0 ja, namelijk .....

Andere                   0 nee 0 ja, namelijk .....

Wanneer zijn deze klachten opgetreden (hoeveel uren na provocatie)? .....

Medicatie veranderd sinds laatste provocatie? Indien ja, specificeren. ....

**Objectivatie symptomen (bij optredende symptomen gedurende thuisprovocatie)**

Datum:

Tijdstip:

Naam arts/verpleegkundige:

Neus/ogen              0 nee            0            ja, te weten .....

Longen                   0 nee            0            ja, te weten .....

Huid                      0 nee            0            ja, te weten .....

Andere                   0 nee            0            ja te weten.....

0 Symptoomscoreformulier voor thuis opgeborgen in het dossier van de patiënt.

**Conclusie provocatie**

Provocatie is reglementair afgerond ( tenminste 75% van de laatst gegeven dosis gedronken):            0 ja    0 nee

Indien ja:

- 0 Er is een objectieve reactie opgetreden
- 0 Er zijn herhaalde of persisterende subjectieve reactie opgetreden
- 0 Er zijn geen reacties opgetreden

Indien nee:

- 0 Het kind weigerde de voeding volledig te drinken
- 0 De provocatie is gestaakt op verzoek op de ouders
- 0 Anders, te weten .....

**Beoordeling provocatie dag en follow-up:**

**Te ondernemen acties**

- |   |   |   |   |
|---|---|---|---|
| 0 | De Open provocatie is positief  | 0 | (Verwijs naar 2 <sup>e</sup> of 3 <sup>e</sup> lijn voor) DBPGVP                |
|   |   |   | Verwijs zo nodig naar de diëtiste   |
| 0 | De Open provocatie is negatief  | 0 | Geef thuisintroductie schema voor koemelk mee                                   |
|   |   | 0 | Maak telefonische afspraak voor over een maand                                  |
|   |   | 0 | Op indicatie: introduceer koemelk klinisch                                      |
| 0 | De Open provocatie is dubieus of onbeslist                            | 0 | Verwijs naar gespecialiseerde 2 <sup>e</sup> of 3 <sup>e</sup> lijn voor DBPGVP |
| 0 | Informeer de huisarts, consultatiebureau arts, kinderarts en diëtiste | 0 | Schrijf rapportage  |

Toelichting:

Een provocatie is negatief of onbeslist bij milde objectieve of aanhoudende subjectieve klachten op de laatste provocatiedosis. Herintroduceer koemelk in het dieet of overleg met een collega over de uitslag van de test.

**Controle thuisintroductie**

Controleer na een maand of melkproducten inderdaad zijn geïntroduceerd.

Wanneer de klachten opnieuw optreden kan de introductie worden gestaakt en na enige tijd weer worden hervat.

- 0 Introductie van melkproducten is probleemloos gegaan
  - 0 Bij de introductie van melkproducten zijn er weer klachten opgetreden, Namelijk .....
- |            |   |  |
|------------|---|--|
| Vervolgens | 0 | zijn melkproducten opnieuw weggelaten      |
|            | 0 | is patiënt melkproducten blijven gebruiken |
|            | 0 | zijn er opnieuw klachten opgetreden        |

Toelichting:

.....

Als de klachten dan opnieuw optreden bij herhaalde inname wordt een **verlengde DBPGVP** uitgevoerd.

Hiervoor wordt verwezen naar de gespecialiseerde 2<sup>e</sup> of 3<sup>e</sup> lijn omdat de interpretatie moeilijk kan (zie formulier verlengde DBPGVP – bijlage 14A)

**Bijlage 16****SYMPTOOMSCOREFORMULIER VOOR THUIS (VOOR 48 UUR NA DE PROVOCATIE DAG) 1<sup>E</sup> 2<sup>E</sup> EN 3<sup>E</sup> LIJN  
INFORMATIE VOOR OUDERS EN PATIËNTEN****Na de voedselprovocatie:**

48 uur na afloop van de test vragen wij u contact met ons op te nemen om te bespreken hoe het thuis is gegaan. Hiervoor maken wij een telefonische afspraak.

Wij vragen u om eventueel optredende klachten te noteren op dit formulier (zie hieronder) dat u na de provocatie mee krijgt.

Als uw kind binnen 48 uur na de provocatie duidelijke klachten krijgt vragen wij u contact op te nemen met de arts/verpleegkundige van het consultatiebureau of anders de huisarts of de huisartsenpost. Deze zal u zo nodig vragen om op consult te komen.

Neem dit ingevulde formulier dan mee.

U kunt ook foto's nemen of filmen als er zichtbare klachten zijn, zoals zwelling of bulten. Na de voedselprovocatie houdt u zich nog strikt aan het dieet. Na afloop van de hele provocatietest wordt de uitslag met u besproken. Afhankelijk van de testuitslag wordt hierna het koemelkvrije dieet voortgezet, of wordt koemelk weer gebruikt. U ontvangt hiervoor nadere mondelinge en schriftelijke richtlijnen.

**Bij twijfel, eventuele reacties thuis, of bij vragen kunt u altijd eerder contact opnemen met de arts/verpleegkundigen op tel nr. ... of bel de huisartsenpost of spoedeisende hulp.**

| Datum | Tijdstip | Klachten | Medicatie |
|-------|----------|----------|-----------|
|       |          |          |           |

## **Bijlage 17A**

### **THUIS INTRODUCTIESCHEMA BIJ NEGATIEVE PROVOCATIE MET KOEMELK 2<sup>E</sup> EN 3<sup>E</sup> LIJN INFORMATIE VOOR OUDERS EN PATIËNTEN**

Als uw kind de provocatietest met koemelk zonder allergische verschijnselen heeft doorlopen is het belangrijk dat u thuis melk en melkproducten gaat introduceren.

De introductie vindt thuis plaats, zo snel mogelijk na de laatste provocatiedag. Wij adviseren de introductie op een doordeweekse dag te starten in verband met de bereikbaarheid van huisarts/ ziekenhuis bij een eventuele reactie.

Start uitsluitend wanneer uw kind in goede conditie is, dus geen last heeft van verkoudheid, hoesten, benauwdheid, diarree, buikklachten e.d. Start in de ochtend of vroege middag met introduceren. Als een reactie optreedt, kan overdag behandeld worden.

Treden er tijdens de introductie reacties op, stop dan de introductie en neem dan contact op met uw huisarts of het consultatiebureau of het ziekenhuis waar u de provocatie heeft gehad.

Een milde reactie kan zijn: uitslag of roodheid in het gezicht of over het lichaam, buikpijn, spugen, diarree.

Een ernstige reactie kan zijn: zwelling van tong, mond of gezicht, benauwdheid, verminderd bewustzijn. Neem in beide gevallen contact op met een arts en staak de introductie

#### **Contact gegevens invullen**

Als het introductieschema goed doorlopen is kunnen alle melkproducten naar behoefte gebruikt worden. Dit zijn melk, karnemelk, yoghurt, kaas, slagroom, roomboter, vla, enzovoort

#### **Introductieschema melkproducten**

Dag 1: 10 ml standaardkunstvoeding of 10 ml melk of yoghurt

Dag 2: 50 ml standaardkunstvoeding of 50 ml melk of yoghurt

Dag 3: 100 ml standaardkunstvoeding of 100 ml melk of yoghurt

Dag 4: 1 volledige fles kunstvoeding of 150 ml melk of yoghurt.

De standaardkunstvoeding kan eventueel worden gemengd door de hypoallergene kunstvoeding die uw kind gewend is.

Mocht u vragen hebben over het introductieschema dan kunt u contact opnemen met:

#### **Contact gegevens invullen**

## Bijlage 17B

### THUIS INTRODUCTIESCHEMA BIJ NEGATIEVE PROVOCATIE MET KOEMELK 1<sup>E</sup> LIJN INFORMATIE VOOR OUDERS EN PATIËNTEN

Als uw kind de provocatietest met koemelk zonder allergische verschijnselen heeft doorlopen is het belangrijk dat u thuis melk en melkproducten gaat introduceren.

De introductie vindt thuis plaats, zo snel mogelijk na de laatste provocatiedag. Wij adviseren de introductie op een doordeweekse dag te starten in verband met de bereikbaarheid van huisarts/ ziekenhuis bij een eventuele reactie.

Start uitsluitend wanneer uw kind in goede conditie is, dus geen last heeft van verkoudheid, hoesten, benauwdheid, diarree, buikklachten e.d. Start in de ochtend of vroege middag met introduceren. Als een reactie onverwacht toch een reactie optreedt (de kans hierop is erg klein), kan overdag behandeld worden.

Treden er tijdens de introductie reacties op, stop dan de introductie en neem dan contact op met uw huisarts of het consultatiebureau

Een milde reactie kan zijn: uitslag of roodheid in het gezicht of over het lichaam, buikpijn, spugen, diarree.

Een ernstige reactie kan zijn: zwelling van tong, mond of gezicht, benauwdheid, verminderd bewustzijn. Neem in beide gevallen contact op met een arts en staak de introductie

#### Contact gegevens invullen

Als het introductieschema goed doorlopen is kunnen alle melkproducten naar behoefte gebruikt worden. Dit zijn melk, karnemelk, yoghurt, kaas, slagroom, roomboter, vla, enzovoort

#### Introductieschema melkproducten

Dag 1: 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 2: Een mengsel van eHF en oorspronkelijke kunstvoeding in de verhouding 1:1 (bijvoorbeeld fles 180 ml = 90 ml eHF en 90 ml oorspronkelijke kunstvoeding).

Dag 4 t/m 7: Uitsluitend oorspronkelijke kunstvoeding.

Mocht u vragen hebben over het introductieschema dan kunt u contact opnemen met:

#### Contact gegevens invullen

Na een maand neemt de jeugdarts of –verpleegkundige contact met u op om de thuisintroductie met u door te nemen.

## Bijlage 18

### **VERLENGDE DUBBELBLINDE PLACEBOGECONTROLEERDE PROVOCATIE MET KOEMELK INFORMATIE VOOR OUDERS EN PATIËNTEN**

#### **Verlengde dubbelblinde placebogecontroleerde provocatie met koemelk**

U krijgt voor uw kind voor 2 weken provocatiemateriaal mee naar huis. De provocatie wordt volgens onderstaand schema uitgevoerd:

**Week 1:** Geef elke dag 1 zakje van testvoeding 1 (ca. 300 ml testvoeding), aangevuld met de gebruikelijke voeding van uw kind.

**1 week rust:** Geef de eigen voeding van uw kind.

**Week 2:** Geef elke dag 1 zakje van testvoeding 2 (ca. 300 ml testvoeding), aangevuld met de gebruikelijke voeding van uw kind.

Eventuele klachten worden genoteerd op het bijgaande **symptoomscoreformulier**.

Bij duidelijke klachten neemt u contact op met de arts. Zo nodig wordt uw kind door de arts gezien. Neem dit ingevulde formulier dan mee. U kunt ook foto's nemen of filmen als er zichtbare klachten zijn, zoals zwelling of bulten.

De provocatie van de betreffende week wordt zo nodig gestopt. Als dit in week 1 gebeurt, moet week 2 wel worden afgemaakt.

Na afloop van de beide weken wordt de code verbroken en wordt de uitkomst van de provocatie met u besproken.

Bij een positieve provocatie wordt het koemelkvrije dieet gecontinueerd en wordt de provocatie elk jaar herhaald.

Bij een negatieve provocatie kunt u koemelk weer introduceren in het dieet van uw kind.

**Bij twijfel, eventuele reacties thuis, of bij vragen kunt u altijd eerder contact opnemen met de arts/verpleegkundigen op tel nr. ... of bel de huisarts of de huisartsenpost of spoedeisende hulp.**

## Symptoomscoreformulier voor thuis

### WEEK 1

| Datum | Tijdstip | Klachten (soort klachten en tijdsduur) | Medicatie |
|-------|----------|--|-----------|
| Dag 1 |          |  |           |
| Dag 2 |          |  |           |
| Dag 3 |          |  |           |
| Dag 4 |          |  |           |
| Dag 5 |          |  |           |
| Dag 6 |          |  |           |
| Dag 7 |          |  |           |

### Bijzonderheden:

.....

Medicatie gegeven? (zo ja, svp toelichten welke medicatie, dosering en tijdstip toediening)

Mocht u vragen hebben over het provocatie schema dan kunt u contact opnemen met:

.....

.....

### HIERNA VOLGT EEN WEEK RUST



## Symptoomscoreformulier

### WEEK 2

| Datum | Tijdstip | Klachten (soort klachten en tijdsduur) | Medicatie |
|-------|----------|--|-----------|
| Dag 1 |          |  |           |
| Dag 2 |          |  |           |
| Dag 3 |          |  |           |
| Dag 4 |          |  |           |
| Dag 5 |          |  |           |
| Dag 6 |          |  |           |
| Dag 7 |          |  |           |

Medicatie gegeven? (zo ja, s.v.p. toelichten welke medicatie, dosering en tijdstip toediening)

Mocht u vragen hebben over het provocatie schema dan kunt u contact opnemen met:

.....  
.....

## Bijlage 19

### RICHTLIJNEN VOOR EEN KOEMELKVRIJ DIEET BIJ BORSTVOEDING

#### Algemene richtlijnen

- Omdat uw kind mogelijk koemelkallergie heeft, en koemelkeiwitten via uw voeding in de borstvoeding terecht kunnen komen, wordt u geadviseerd om een koemelkvroeddieet te gaan volgen. Het dieet wordt in eerste instantie gedurende 4 weken gevolgd (diagnostische fase). Daarna wordt gekeken of het voldoende effect heeft gehad en of het nodig is om het dieet voort te zetten of aan te passen.
- Vermijd alle melkproducten, zoals melk, karnemelk, yoghurt, kaas, enzovoort. Ook producten waar melk in is verwerkt laat u weg (zie onder).
- Vervang melkproducten door calciumverrijkte rijstemelk, verkrijgbaar in de supermarkten, o.a. van het merk rice dream, of natuurvoedingswinkel.
- Gebruik per dag een halve liter calciumverrijkte rijstemelk voor voldoende calcium. Gebruik daarnaast 10 microgram vitamine D.
- Een koemelkvroeddieet kan gemakkelijk leiden tot tekorten in energie omdat u meer energie nodig heeft. Dit gaat niet in eerste instantie ten koste van de samenstelling van de borstvoeding, maar wel ten koste van het eigen lichaam waardoor de borstvoeding kan teruglopen en u ongewenst gewicht verliest. U zult dus meer moeten eten als u borstvoeding geeft.

Gemiddelde aanbevolen hoeveelheden als basis voor een gezonde koemelkvroeddieet bij borstvoeding zijn:

8 sneetjes brood, liefst volkoren;

250 aardappelen (of rijst, pasta, peulvruchten) (5 aardappelen of 5 opscheplepels);

200 gram groente (4 groentelepels);

3 stuks fruit (300 gram);

Tenminste 500 ml calciumverrijkte rijstemelk;

125 - 150 gram (gaar) vlees(waren), vis, kip, ei of vervangers;

55 gram halvarine, margarine, bak- en braadproducten (zonder melk);

2000-2500 ml dranken (inclusief rijstemelk);

Als u toch gewicht ongewenst verliest, uw borstvoeding terugloopt, of als u vragen of problemen heeft met het dieet, vraag uw arts dan om een verwijzing naar de diëtist.

- Gebruik gedurende de eerste 4 weken nog geen sojaproducten omdat kinderen daar soms ook op kunnen reageren. Als u het dieet langer dan 4 weken volgt wordt u verwezen naar de diëtiste en kunt u met haar/hem het gebruik van sojaproducten en de noodzaak voor vitaminesupplementen bespreken voor een volwaardige voeding op langere termijn.

Gebruik ook geen geiten- en schapenmelk. Deze lijken erg op koemelk en de kans op allergische reacties op deze producten is groot.

De diëtiste kan ook uitzoeken of u tijdens de borstvoeding kleine hoeveelheden zuivelproducten of producten met melk er in verwerkt, zoals margarine of een koekje, wel kan gebruiken zonder dat dit klachten geeft bij het kind. Begin hier de eerste 4 weken niet mee, omdat u dan niet weet of het dieet voldoende effect heeft.

- Andere sterk allergene voedingsmiddelen, zoals ei, pinda en noten, hoeft u niet weg te laten, tenzij daar duidelijk aanwijzingen voor zijn. Bespreek dit dan met uw arts.
- Lees altijd zorgvuldig de samenstelling van een artikel op de verpakking. Een artikel bevat koemelk (en moet dus niet worden gebruikt) wanneer een van de volgende aanduidingen is vermeld: melk, magere of droge melkbestanddelen, wei, weipoeder, lactose, melksuiker, magere of volle melkpoeder, caseïne, caseïnaat, natuurlijk aroma, melkeiwit, gehydrolyseerd melkeiwit, melkvet, roomboter, melkzout, margarine, (slag)room, karnemelk, kaas.
- De aanwezigheid van koemelk is verplicht geëtiketteerd. De kans op kruisbesmetting (“kan sporen bevatten van ...”, of “is gemaakt in een fabriek waar ...”). hoeft niet te worden geëtiketteerd. U kunt deze producten gewoon gebruiken.

#### Producten met koemelkeiwit:

Alle melkproducten, zoals melk, karnemelk, yoghurt, kwark, chocolademelk, pudding, vla, pap, koffiemelk, koffieroom, slagroom, kaas, ook kwark, smeltkaas, smeerkaas, cottage cheese, buitenlandse kaassoorten, geitenkaas, roomboter enzovoort.

#### Producten waar koemelk in voor kan komen:

- luxe broodjes, krentenbrood, broodmix, crackers met melk;
- margarine, halvarine, bak- en braadproducten (diverse soorten zijn vrij van melk);
- gemengde vleeswaren, zoals gekookte worstsoorten, zoals boterhamworst, leverworst en gekookte worst. gepaneerd vlees, vleeswaren op basis van gehakt, zoals gebraden gehakt, filet americain, vleessalades;
- melkchocoladebeleg, sandwichspread;
- biscuits, koekjes, gebak (diverse soorten zijn vrij van melk);
- weidranken, zoals Taksi, Djoez, Rivella, advocaat, kofficreamers;
- melkchocolade, gevulde chocolade (bonbons e.d.);
- zoutjes met melk, zoals kaaskoekjes en sommige gekruide zoutjes en chips;
- sommige soorten snoep, zoals boterbabbelaars en toffees;
- kant en klaar soepen, uit blik of pak, bouillonblokjes, -tabletten;
- gepaneerd vlees, vleesragouts, kant en klare vleessalades, vleesconserven, kant en klaar gemarineerd vlees en snacks met vlees, zoals kroketten, bitterballen, e.d.;
- gepaneerde vis, vissticks, visconserven en kant en klare vissalades en visragouts;
- juspoeder, kant en klaar sauzen, zoals smeltjus, etc.;
- groenten a la crème;
- aardappelkroketten, aardappelsalade, instant aardappelpuree;
- mayonaise, fritessaus, slasaus;
- ijs, pudding;

- paneermeel;
- cake-, pannenkoek-, poffertjes- en taartmix;
- kant-en-klare pizza, pannenkoeken, poffertjes, ragout, ovengerechten, salades of maaltijden, gepaneerde gerechten zoals kroketten en gepaneerde vleesproducten, chinese en Indische gerechten;
- Valess, vegetarische vleesvervangers.

Producten zonder melk (lijst is niet volledig):

Gewoon bruin of volkorenbrood, roggebrood, ontbijtkoek, rijstwafels, pindakaas, jam, (appel)stroop, ongemengde vleeswaren zoals rookvlees en bacon, harde worstsoorten, zoals cervelaatworst en salami, ei, rijstmelk, haverdrank thee, koffie, fruit, vruchtensap, groente, naturel vlees, naturel vis, aardappelen, (zilvervliesrijst), (meergranen of volkoren) pasta, bruine bonen, capucijners, tarwebloem, maizena, krenten, rozijnen, chips naturel, pinda's, zaden en noten, popcorn, zout, azijn, tomatenpuree, ketjap, enkelvoudige kruiden en specerijen

## 9. BIJLAGE 20. KNELPUNTANALYSE

### Knelpunten op de CB's:

#### Zorginhoudelijke aspecten:

*Veel fout-positieve diagnoses doordat:*

- Er te snel wordt gedacht aan KMA;
- Het niet duidelijk is bij welke symptomen gedacht moet worden aan KMA;
- Provocaties thuis worden uitgevoerd en niet worden geobjectiveerd door de arts;
- Voedselprovocaties niet dubbelblind maar open worden uitgevoerd;
- Voedselprovocaties vaak niet worden uitgevoerd na een succesvolle eliminatiefase.

*Veel niet afgemaakte diagnoses door:*

- Onwil van de ouders om te belasten wegens riante vergoedingsregeling van dieetvoedingen en angst voor terugkeer van de symptomen: slechts bij 52,5% van de kinderen bij wie het dieet effectief was wordt de belasting uitgevoerd. Uit het onderzoek van de Pree (1) blijkt dat slechts bij 28% van de kinderen het volledige protocol van belasten wordt doorlopen;
- Weinig dubbelblinde provocaties met koemelk in de 2<sup>e</sup> lijn (2007); in 2010 wordt deze test in meer dan 40 van de ruim 90 algemene en academische ziekenhuizen in Nederland uitgevoerd).

*Vanuit de Landelijke Standaard wordt een eHF-W geadviseerd in de 1<sup>e</sup> lijn, terwijl de klinische indruk bestaat bij sommige hulpverleners dat caseïne effectiever is bij constitutioneel eczeem.*

#### Organisatorische aspecten:

*Onvoldoende tijd*

*Taakverdeling diëtist en jeugdarts en samenwerking met huisarts en 2<sup>e</sup> lijn:*

- Geen eenduidig beleid;
- Wisselende afstemming met en verwijzing naar diëtist;
- Weinig afstemming met huisarts en 2<sup>e</sup> lijn (o.a. doorverwijzingen);
- Gebrekkige afbakening van taken ;
- Terwijl de Jeugdarts geen indicatie ziet voor gebruik van een eHF, schrijft de kinderarts vaak zonder goede diagnostiek een eHF voor.

*Communicatie met de ouders:*

- Ouders beginnen vaak al op eigen initiatief met eHF;
- Onwil van ouders om hele diagnostische traject te doorlopen.

### Knelpunten in de ziekenhuizen:

#### Zorginhoudelijk

*Diagnostische tests:*

- Tweederde van de ziekenhuizen heeft een voorkeur voor de DBPGVP voor de diagnostiek van KMA maar werkt op dat moment nog met een open provocatie test;
- In 35% van de ziekenhuizen is geen protocol aanwezig voor de diagnostiek van KMA.

*Productkeuze:*

- Wisselende keuze voor eHF-W, eHF-C of AA: ca. 35% van de kinderartsen kiest regelmatig voor eHF-W, ca. 50% kiest regelmatig voor eHF-C, ca 50% kiest regel-

matig voor AA en 10% kiest voor de voeding waarmee het kind wordt verwezen (meerdere antwoorden mogelijk);

- Huisarts of CB adviseert in 2/3 van de kinderen een partieel hydrolydaat (PHF) in plaats van eHF bij het vermoeden van KMA;
- 2010: Ca. 1/3 van de ziekenhuizen die provocaties met koemelk uitvoeren gebruikt kant-en-klare test materialen.

### Organisatorisch

#### *Samenwerking 1<sup>e</sup> en 2<sup>e</sup> lijn:*

- In 2/3 van de gevallen geen (structureel) overleg met de Jeugdgezondheidszorg (CB) of de huisarts;
- Onduidelijk wie de regie heeft: de kinderarts, huisarts of de jeugdarts, HA of jeugd-Arts.

### **Referenties**

1. De Pree B, van den Heuvel H, Niesten M. Is het koemelkallergie of niet. JGZ 2009;41:106-110.

## 10. BIJLAGE 21. OVERZICHT ZOEKRESULTATEN

| Naam file  | aantal         |
|--|----------------|
| med 20110326 DRACMA P systrev vanaf 2008                             | 5              |
| med 20110326 DRACMA P rct vanaf 2008                                 | 36             |
| med 20110326 DRACMA P observat vanaf 2008                            | 56             |
|  |                |
| med 20110326 DRACMA P vraag 1 extra vanaf 2008                       | 85             |
| med 20110326 DRACMA P vraag 2 en 3 provocatie testen vanaf 2008      | 14             |
| med 20110326 DRACMA P vraag 4 optimale voeding diagn fase vanaf 2008 | 0 (31 dubbele) |
| med 20110326 DRACMA P vraag 4 optimale elimination diet vanaf 2008   | 1              |
|  |                |
| cl systrev 20110326 milk hypersensitivity                            | 4              |
| cl cctr 20110326 milk hypersensitivity                               | 20             |
|  |                |

### Zoekstrategie Medline

Database: Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations and Ovid MEDLINE(R) <1948 to Present>

Search Strategy:

- 
- 1 "voedselallergie koemelkallergie".ti. (0)
  - 2 Milk Hypersensitivity/ (1408)
  - 3 (cow\* adj milk adj3 allerg\*).tw. (1116)
  - 4 (cow\* adj milk adj3 hypersensiti\*).tw. (81)
  - 5 ige-mediated.mp. (4210)
  - 6 ige-mediated.ti. (754)
  - 7 Anaphylaxis/ (14686)
  - 8 (anaphylact\* adj3 (react\* or shock or syndrom\*)).tw. (7203)
  - 9 (acute adj3 systemic adj3 allerg\* adj3 react\*).tw. (9)
  - 10 ((ideopathic or systemic) adj3 anaphylax\*).tw. (581)
  - 11 (cow? or bovine?).tw. (178550)
  - 12 Cattle/ (268545)
  - 13 cattle.mp. (277789)
  - 14 or/11-13 (332194)
  - 15 (2 or 5 or 6) and 14 (1191)
  - 16 3 or 4 or 15 (1654)
  - 17 (dutch or german or french or english).la. (17247595)
  - 18 16 and 17 (1493)
  - 19 limit 18 to yr="2008 -Current" (277)
  - 20 (2 or 16) and 17 (1836)
  - 21 limit 20 to yr="2008 -Current" (337) P conform DRACMA vanaf 2008 pag 135**
  - 22 "P voor koemelkallergie vanaf 2008".ti. (0)
  - 23 spectrum.tw,sh. (159056)

- 24 (spectr?? or atopic or eczema or dermatitis or erythemous or urticaria or pruritus or labial).tw,sh. (385831)
- 25 (asthma or wheezing or cough or angiodema or hoarseness or laryngospasm).tw,sh. (145231)
- 26 (edema or oedema or anaphyla\* or enteropathy or coeliac or cystic or crohn?).tw,sh. (222369)
- 27 (inflammatory or irretable or constipation or colic or vomiting or pain or bloating or diar\* or symptom? or syndrome?).tw,sh. (1679723)
- 28 (failure or growth or irritab\* or crying or autism).tw,sh. (1202953)
- 29 or/24-28 (3289845) **zie DRACMA blz 137**
- 30 21 and 29 (192)
- 31 "med091027 CBO filter sysrev & meta Medline START".ti. (0)
- 32 meta analysis.pt. (27340)
- 33 (meta-anal\$ or metaanal\$).af. (49974)
- 34 (quantitativ\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (3149)
- 35 (systematic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (32561)
- 36 (methodologic\$ adj10 (review\$ or overview\$)).tw. (4458)
- 37 medline.tw. and review.pt. (27276)
- 38 (pooled adj3 analy\*).tw. (4800)
- 39 or/32-38 (95070)
- 40 "med091027 CBO filter sysrev & meta Medline EINDE".ti. (0)
- 41 "med091027 CBO filter rct Medline START".ti. (0)
- 42 randomized-controlled-trial.pt. (302107)
- 43 controlled-clinical-trial.pt. (81976)
- 44 randomized controlled trial/ (302107)
- 45 randomi?ed controlled trial?.tw. (49457)
- 46 random-allocation.af. (71404)
- 47 double-blind-method.af. (108867)
- 48 single-blind-method.af. (14720)
- 49 (random adj8 (selection? or sample?)).tw. (27750)
- 50 random\$.tw. (537941)
- 51 or/42-50 (743004)
- 52 "med091027 CBO filter rct Medline EINDE".ti. (0)
- 53 "med091027 CBO filter obs Medline START".ti. (0)
- 54 epidemiologic studies/ (4918)
- 55 exp case-control studies/ (494378)
- 56 exp cohortstudies/ (1076862)
- 57 cross-sectional studies/ (120539)
- 58 (case adj3 control).af. (150084)
- 59 (cohort adj5 (study or studies or analy\$)).af. (154386)
- 60 (follow-up adj5 (study or studies)).af. (440352)
- 61 (longitudinal or retrospective or prospective or (cross adj5 sectional)).af. (1048181)
- 62 (observational adj5 (study or studies)).af. (35837)
- 63 or/54-62 (1541580)
- 64 "med091027 CBO filter obs Medline EINDE".ti. (0)
- 65 21 and 39 (5) P systrev**
- 66 (21 and 51) not 39 (37) P rct's**
- 67 (21 and 63) not (39 or 51) (57) P observationele studies**



- 68 30 not (39 or 51 or 63) (135)
- 69 (animals not (humans and animals)).sh. (3469249)
- 70 68 not 69 (125)
- 71 di.fs. (1692215)
- 72 Milk Hypersensitivity/di (402)
- 73 Milk Hypersensitivity/et (181)
- 74 Medical History Taking/ (15240)
- 75 diagnos\*.tw. (1332292)
- 76 (symptom? or presentation? or phenotype?).tw. (885139)
- 77 or/71-76 (3029694)
- 78 70 and 77 (92)
- 79 (letter or editorial or news).pt. (1141328)
- 80 78 not 79 (88) vraag 1 extra**
- 81 from 80 keep 1-88 (88)
- 82 oral food challenge.mp. (120)
- 83 oral food challenge.ti. (16)
- 84 from 83 keep 4-5 (2)
- 85 "Administration, Oral"/ (100565)
- 86 Allergens/ (27979)
- 87 (oral food challenge or provocation or OFC).tw. (9624)
- 88 Oral food challenges.tw. (114)
- 89 (challenge? adj3 result?).tw. (3862)
- 90 (85 and 86) or 87 or 88 or 89 (13801)
- 91 21 and 90 (32) vraag 2 en 3 provocatie test**
- 92 formula\*.ti. (24137)
- 93 21 and 92 (24)
- 94 Infant Formula/ (1662)
- 95 formula?.tw. (46927)
- 96 Dietary Proteins/ (29508)
- 97 exp Milk Proteins/ (26966)
- 98 (dietary adj3 protein?).tw. (7395)
- 99 or/94-98 (102374)
- 100 21 and 99 (172)
- 101 100 and 77 (97)
- 102 101 not (69 or 79) (85)
- 103 (tolerance or growth or range or safe\*).tw. (1896806)
- 104 Child Development/ (29491)
- 105 exp growth/ or exp human development/ (544566)
- 106 from 84 keep 1-2 (2)
- 107 103 or 104 or 105 (2266128)
- 108 102 and 107 (31) vraag 4 optimale voeding in diagnostische fase**
- 109 (elimination adj3 diet).tw. (414)
- 110 21 and 109 (12)
- 111 110 not (69 or 79) (12) vraag 4 eliminatie**
- \*\*\*\*\*

## **11. ADDENDUM - BELANGENVERKLARINGEN**

Belangenverklaringen van de individuele werkgroepleden zijn opvraagbaar bij de projectleiders van de werkgroep.