

## Diagnostiek van koemelkallergie op het consultatiebureau aanzienlijk verbeterd door dubbelblinde provocatietest

Diagnosis of cow's milk allergy in primary care significantly improved by double-blind food challenges

dr. B.J. Vlieg-Boerstra<sup>1</sup>, drs. I. Tissen<sup>2</sup>, dr. A.B. Sprikkelman<sup>3</sup>

### Samenvatting

In de nieuwe nationale richtlijn *Diagnostiek van koemelkallergie bij kinderen in Nederland* wordt de dubbelblinde, placebogecontroleerde provocatietest (DBPGVP) met koemelk aanbevolen voor de diagnostiek van koemelkallergie bij kinderen. Nieuw is dat voortaan ook in de eerste lijn, dus op de consultatiebureaus en in huisartsenpraktijken, bij kinderen van 0-12 maanden met milde klachten, DBPGVP's met koemelk kunnen worden uitgevoerd.

Vanwege de nog ontbrekende vergoeding van de DBPGVP in de eerste lijn is deze test na de autorisatie van de richtlijn in 2012 nog niet geïmplementeerd in de eerste lijn.

Onlangs is bekend geworden dat de DBPGVP met koemelk, uitgevoerd door de JGZ, m.i.v. 2015 wordt vergoed. Dit opent de weg voor implementatie van de DBPGVP met koemelk in de JGZ.

Het doel van deze studie was om in de regio Eindhoven de effectiviteit van de DBPGVP voor de diagnostiek van koemelkallergie op de consultatiebureaus van Zuidzorg te onderzoeken versus standaardzorg. Hiertoe zijn de resultaten van de eerste vijftig DBPGVP's bij flesgevoede kinderen, die zijn uitgevoerd op de consultatiebureaus van Zuidzorg, retrospectief vergeleken met de resultaten van de laatste vijftig, meestal thuis uitgevoerde open voedselprovocaties (OVP's) volgens standaardzorg in diezelfde regio.

In de groep met de OVP was de test bij 36/50 (72%) kinderen positief, bij 2/50 (4%) dubieus, en bij 12/50 (24%) negatief. In de groep met de DBPGVP was bij 13/50 kinderen (26%) de test positief, bij 4/50 (8%) dubieus en bij 33/50 (66%) negatief. Het aantal positieve tests lag bij de DBPGVP's significant lager dan in de OVP-groep ( $p = 0,01$ ).

Door de DBPGVP op het consultatiebureau daalde het aantal kinderen met de diagnose koemelkallergie met maar liefst 46% ten opzichte van standaardzorg. Met de implementatie van de DBPGVP wordt overdiagnostiek van milde koemelkallergie sterk teruggedrongen.

(*Ned Tijdschr Allergie & Astma 2015;15:25-28*)

<sup>1</sup>diëtist en senior-onderzoeker, Emma Kinderziekenhuis, Afdeling kinderpulmonologie en -allergie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam,

<sup>2</sup>arts Maatschappij en Gezondheid, stafarts JGZ, Stichting ZuidZorg, Jeugdgezondheidszorg, Veldhoven, <sup>3</sup>kinderarts-pulmonoloog, Emma Kinderziekenhuis, Afdeling kinderpulmonologie en -allergie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.

Correspondentie graag richten aan: mw. dr. B.J. Vlieg-Boerstra, Emma Kinderziekenhuis, Afdeling kinderpulmonologie en -allergie, Academisch Medisch Centrum, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, e-mailadres: b.j.vlieg-boerstra@amc.uva.nl.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

**Trefwoorden:** diagnostiek, dubbelblinde placebogecontroleerde voedselprovocatie, jeugdgezondheidszorg, koemelkallergie, voedselprovocaties

**Keywords:** Cow's milk allergy, diagnosis, double-blind placebo-controlled food challenge, youth health care, oral food challenges

Ontvangen 14 november 2014, geaccepteerd 15 december 2014.

## Summary

In the new national guideline Diagnosis of cow's milk allergy (CMA) in children in the Netherlands the double-blind, placebo-controlled food challenge (DBPCFC) is recommended for the diagnosis of CMA. Through this guideline, DBPCFCs with cow's milk can be performed in children from 0-12 months of age with mild symptoms in primary care in Baby Well Clinics and in the office of the general practitioner. Since the authorization of the guideline in 2012 the implementation of this test was pending, due to lack of reimbursement by the Dutch Healthcare Authority (NZa). Per 2015 reimbursement of this test was approved by the NZA, allowing implementation in primary care.

The purpose of this study was to evaluate the efficacy of the DBPCFC for the diagnosis of CMA in Baby Well Clinics in the area of Eindhoven, the Netherlands, versus standard care. For this purpose we studied the results of the first 50 DBPCFCs performed in bottle-fed infants and the last 50 Open Food challenges (OFC) according to standard care, which usually took place at home. All these challenges were performed in the Baby Well Clinics in the area of Eindhoven.

In the OFC group the test was positive in 36/50 (72%) of children, questionable in 2/50 (4%) and negative in 12/50 (24%). In the DBPCFC group the test was positive in 13/50 (25%) children, questionable in 4/50 (8%) and negative in 33/50 (66%). The number of positive tests in the DBPCFC group was significantly lower than in the OFC group ( $p = .01$ ).

By the use of the DBPCFC the percentage of CMA diagnosis was reduced with 46% versus standard care. Through the implementation of the DBPCFC the over-diagnosis of CMA will be strongly reduced.

## Inleiding

Onlangs is de nationale richtlijn *Diagnostiek van koemelkallergie bij kinderen in Nederland* gereedgekomen.<sup>1</sup>

In deze richtlijn wordt de dubbelblinde, placebogecontroleerde provocatietest (DBPGVP) met koemelk aanbevolen voor de diagnostiek van koemelkallergie bij kinderen. Nieuw is dat voortaan ook in de eerste lijn, dus op de consultatiebureaus en in huisartsenpraktijken, DBPGVP's met koemelk kunnen worden uitgevoerd bij kinderen van 0-12 maanden met milde klachten.

Tot op heden worden voedselprovocaties met koemelk op de consultatiebureaus al wel uitgevoerd, maar dan met behulp van de open voedselprovocatie (OVP). Deze worden overwegend thuis uitgevoerd. Een enkele keer wordt de eerste dosis op het consultatiebureau gegeven.

Vanwege de nog ontbrekende vergoeding van de DBPGVP in de eerste lijn is deze test na de autorisatie van de richtlijn in 2012 nog niet geïmplementeerd in de eerste lijn.

Onlangs is bekend geworden dat de DBPGVP met koemelk, uitgevoerd door de JGZ, m.i.v. 2015 valt onder de basisverzekering en wordt vergoed. Dit opent de weg voor implementatie van de DBPGVP met koemelk in de JGZ.

Om de uitvoerbaarheid van de DBPGVP op het consultatiebureau te testen is, voorafgaande aan de autorisatie van de richtlijn, een pilotstudie uitgevoerd in de regio's Eindhoven, Arnhem en Zwolle. In de regio

Eindhoven is men vanwege de positieve ervaringen met de DBPGVP deze test na de pilotfase op vrijwillige basis blijven gebruiken.

Het doel van deze studie was om in de regio Eindhoven de effectiviteit van de DBPGVP voor de diagnostiek van koemelkallergie op de consultatiebureaus van Zuidzorg te onderzoeken versus standaardzorg. Hiertoe zijn de resultaten van de eerste vijftig DBPGVP's bij flesgevoede kinderen retrospectief vergeleken met de resultaten van vijftig laatste, meestal thuis uitgevoerde OVP's van de periode voor de pilotstudie.

## Studiepopulatie en studieopzet

De resultaten werden geanalyseerd door retrospectieve analyse van de medische dossiers van de geïnccludeerde kinderen. Bij kinderen met milde symptomen die konden wijzen op koemelkallergie werd de standaardflesvoeding gedurende vier weken vervangen door een intensief gehydrolyseerde kunstvoeding op basis van wei-eiwit of caseïne. Indien de klachten niet verbeterd waren, werd het kind weer overgezet op de oorspronkelijke voeding. Bij een duidelijke afname van symptomen werd een provocatie uitgevoerd. De DBPGVP's werden op twee verschillende dagen op de consultatiebureaus uitgevoerd, waarbij in opklimmende hoeveelheid vier testdoses werden gegeven, met in totaal 2,4-4 g koemelkeiwit, afhankelijk van de leeftijd van het kind. De DBPGVP's werden uitgevoerd met kant-enklare provocatiekits op basis van wei-eiwit of caseïne. De test werd gestaakt bij duidelijk objectieve sympto-

Tabel 1. Patiëntkenmerken.

Patiëntkenmerken	DBPGVP (n = 100)	OVP (n = 100)	p-waarde
Geslacht:			n.s.
- jongens	33	32	
- meisjes	17	18	
Gem. leeftijd in maanden (spreiding)	4,3 (1-14)	4 (1-11)	n.s.
Positieve eerstegraadsfamilieanamnese voor atopie	37	39	n.s.
Aantal symptomen <sup>†</sup> :			
- 1 symptoom	9	31	0,009*
- 2 symptomen	23	16	0,000*
- ≥ 3 symptomen	18	3	0,042*
Huidklachten: eczeem, huiduitslag, urticaria	26	26	n.s.
Maag-darmklachten: spugen/reflux, krampjes, diarree, obstipatie	31	19	0,000*
Bovensteluchtwegklachten: jeuk aan de neus, niezen, loopneus, verstopte neus (met of zonder conjunctivitis)	1	3	n.s.
Onrust/huilen	37	21	0,000*
Voedsel weigeren/slecht drinken	4	2	n.s.

DBPGVP = dubbelblinde, placebogecontroleerde provocatietest; OVP = open voedselprovocatie.

\* p < 0,05. <sup>†</sup> Van de geobserveerde symptomen zijn de volgende symptomen geteld als afzonderlijke symptomen: huid: eczeem/huiduitslag, urticaria; gastro-intestinaal: spugen/reflux, krampjes, diarree, obstipatie; bovenste luchtwegen: jeuk aan de neus, niezen, loopneus, verstopte neus (met of zonder conjunctivitis); overige: onrust/huilen, voedsel weigeren/slecht drinken.

men. Bij de OVP volgens standaardzorg kreeg het kind thuis of op het consultatiebureau 10 ml standaard zuigelingenvoeding gemengd door de fles, de dag erna thuis 60 ml door elke flesvoeding en op dag drie 120 ml. Bij een positieve OVP of DBPGVP werd het koemelkvrije dieet voortgezet. Bij een negatieve test werd de oorspronkelijke voeding weer teruggegeven aan het kind. De jeugdartsen en jeugdverpleegkundigen die bij de pilotstudie waren betrokken werden door de projectleiders van de werkgroep van de richtlijn bijgeschoold.

## Resultaten

### Studiepopulatie

De eerste vijftig kinderen die een DBPGVP ondergingen, uitgevoerd tussen januari 2012 en juni 2013 en de laatste vijftig kinderen die een OVP ondergingen vol-

gens standaardzorg, uitgevoerd tussen januari 2011 en december 2012, zijn geïncludeerd in deze studie. De patiëntkenmerken zijn weergegeven in *Tabel 1*.

Het aantal kinderen met één symptoom was significant lager in de groep die een DBPGVP onderging dan in de OVP-groep; het aantal kinderen met 2 of ≥ 3 symptomen was juist hoger.

Ook het aantal kinderen met maag-darmklachten en kinderen met onrust/huilen lag hoger in de DBPGVP-groep, mede doordat het totaal aantal symptomen hoger lag in de DBPGVP-groep.

### DBPGVP's versus OVP's

In de groep met de DBPGVP was bij 13/50 (26%) kinderen de test positief, bij 4/50 (8%) dubieus en bij 33/50 (66%) negatief. In de groep met de OVP was de test bij

## Aanwijzingen voor de praktijk

1. De implementatie van de DBPGVP in de eerste lijn zal de diagnostiek van koemelkallergie sterk verbeteren ten opzichte van de huidige situatie en het aantal kinderen met gediagnosticeerde milde koemelkallergie sterk terugdringen.
2. Verbeterde diagnostiek heeft grote psychosociale voordelen voor het kind en de ouders en werkt sterk kostenbesparend voor de gezondheidszorg.
3. Bovendien kunnen kinderen met milde symptomen voortaan in de eerste lijn worden gediagnosticeerd en worden minder kinderen verwezen naar de tweede of derde lijn.

36/50 (72%) kinderen positief, bij 2/50 (4%) dubieus, en bij 12/50 (24%) negatief. Het aantal positieve tests lag in de DBPGVP-groep significant lager dan in de OVP-groep ( $p = 0,01$ ). Bij alle positieve DBPGVP's werden één of meer anamnestiche symptomen van voor het koemelkvrije dieet gereproduceerd.

### Placeboreacties

Bij de DBPGVPs werd bij 7/50 (14%) kinderen een placebo reactie gezien, waarbij bij 4 kinderen alleen op de placebo dag (bij één kind urticaria, bij één kind huiduitslag en bij twee kinderen diarree en huilen/onrust). Deze tests zijn als negatief afgegeven.

Drie kinderen reageerden op beide dagen met darmklachten en/of huiduitslag. Deze tests zijn als onbeslist/dubieus afgegeven. Eén van deze kinderen onderging vervolgens een verlengde DBPGVP die positief was. Bij een andere kind werd de DBPGVP herhaald in het ziekenhuis. Deze was negatief. Bij één kind werd de melk met succes geïntroduceerd.

Van de vier kinderen met een placeboreactie en een negatieve testuitslag was re-introductie bij drie kinderen succesvol (waarvan bij één na de tweede poging). Bij één kind werd melk niet gere-introduceerd omdat de ouder de testuitslag niet wilde aanvaardden.

Van de drie kinderen met een placeboreactie en een dubieuze testuitslag was re-introductie bij één succesvol, bij één kind na negatieve DBPGVP in het ziekenhuis en bij één kind niet vanwege een positieve verlengde DBPGVP.

### Re-introductie

Bij 29/33 (88%) kinderen met een negatieve DBPGVP verliep de re-introductie van koemelk zonder problemen, waarvan bij drie kinderen pas de tweede re-introductiepoging succesvol was.

Bij 4/33 (12%) kinderen mislukte de re-introductie van

koemelk: één kind kreeg opnieuw symptomen bij grotere hoeveelheden melk, één kind ontwikkelde opnieuw obstipatie, één ouder wilde de testuitslag niet aanvaarden en heeft vervolgens een niet-reguliere behandelaar geconsulteerd (zie eerder). Eén kind ten slotte werd verwezen naar de tweede lijn en kreeg een voeding op basis van vrije aminozuren. Van de mislukte re-introducties was alleen bij één kind sprake van een placeboreactie.

Uit de pilotstudie is tevens gebleken dat de ouders de test op het consultatiebureau als prettig en vertrouwd ervaren en dat zij dit prefereren boven een verwijzing naar het ziekenhuis. Verder waren de meeste ouders blij dat er nu objectief een diagnose was gesteld of dat deze was verworpen.

### Conclusie

Door de DBPGVP op het consultatiebureau daalt het aantal kinderen met de diagnose koemelkallergie met maar liefst 46% ten opzichte van standaardzorg, de OVP thuis. Hierdoor wordt overdiagnostiek van milde koemelkallergie sterk teruggedrongen.

Tevens lijkt het erop dat met de nieuwe richtlijn minder snel een verdenking op koemelkallergie ontstaat omdat het aantal kinderen met één enkel symptoom significant lager lag in de DBPGVP-groep dan in de OVP-groep.

### Referenties

1. Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK). Richtlijn Diagnostiek van koemelkallergie bij kinderen in Nederland. Beschikbaar via: <http://www.nvk.nl/Kwaliteit/Richtlijnenenindicatoren/Richtlijnen/Koemelkallergiebijkinderen.aspx>